

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
mit Hebammenschule
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. K. G. Ober

VERLAUFSBEOBACHTUNG OPERIERTER MAMMAKARZINOM-PATIENTINNEN MIT ADJUVANTER CHEMOTHERAPIE

Eine prospektive Studie

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Klaus Reuther
aus Lanzendorf

1984

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
mit Hebammenschule
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. K. G. Ober

VERLAUFSBEOBACHTUNG OPERIERTER MAMMAKARZINOM-PATIENTINNEN MIT ADJUVANTER CHEMOTHERAPIE

Eine prospektive Studie

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Klaus Reuther
aus Lanzendorf

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf
Referent: Prof. Dr. K. v. Maillot
Korreferent: Prof. Dr. H. Egger

Tag der mündlichen Prüfung: 09.04.1984

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	SEITE
I. Einleitung	1
II. Patienten und Methode	3
III. Ergebnisse	5
A) Allgemeine Ergebnisse	5
B) Ergebnisse der Adjuvanten Chemotherapie	16
IV. Diskussion	18
A) Allgemeine Ergebnisse	18
B) Ergebnisse der Adjuvanten Chemotherapie	22
V. Zusammenfassung - Schluß	26
VI. Tabellen	28
A) Allgemeine Ergebnisse	28
B) Ergebnisse der Adjuvanten Chemotherapie	79
C) Anhang	89
VII. Tafeln	98
VIII. Literaturverzeichnis	116
Lebenslauf	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546207_0063

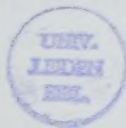
I. EINLEITUNG

Seit der Jahrhundertwende ist in den Ländern der westlichen Welt ein stetiger Anstieg in der Inzidenz des Mammakarzinoms zu beobachten (8). 1976 sind nach Angaben des Statistischen Bundesamtes in der Bundesrepublik 11 698 Frauen an dieser Krankheit gestorben. Die darunter bei weitem wichtigste Todesursache sind Fernmetastasen (8).

Diese Tatsachen sowie stagnierende Therapieerfolge haben dazu geführt, daß weltweit Untersuchungen angestellt werden, die in ihrer Konsequenz grundsätzliche Änderungen im tumorbiologischen Konzept bewirkt haben. Die neuen Einsichten weisen das Mammakarzinom als eine Erkrankung aus, die frühzeitig und ohne reguläres Muster mit Tumorzellaussaat auf allen Wegen einhergeht. Zudem muß man, stärker als bisher geschehen, die Wechselwirkungen zwischen Tumor und befallenem Organismus berücksichtigen, die für den Verlauf der Erkrankung wesentlich sind (4).

Fast gleichzeitig mit diesem Umdenkprozess wurde die Entwicklung systematisch wirksamer Therapieformen betrieben. Da bis heute keine Heilung der disseminierten Erkrankung möglich ist, sind die Hoffnungen umso größer, die zur Zeit in die Adjuvante Chemotherapie gesetzt werden. Hierbei handelt es sich um die postoperative Chemotherapie bei Patientinnen mit lokalem oder lokoregionalem Mammakarzinom. Diese Behandlung richtet sich gegen klinisch okkulte Mikrometastasen, die man als Ausgangspunkt für den größten Teil aller Rezidive, vor allem natürlich der Fernmetastasen, ansehen muß. So legen retrospektive Untersuchungen nahe, daß es in 70 % der Fälle bei Diagnosestellung bereits zur hämatogenen Dissemination gekommen ist (nach 8).

Es bleibt freilich zu bedenken, daß sich die Adjuvante Chemotherapie noch im Stadium der klinischen Erprobung befindet. Großangelegte randomisierte Studien (2, 3, 4, 5) dienen diesem Zweck. Obwohl es also, wissenschaftlich gesehen, noch verfrüht erscheint, haben die bisherigen Resultate dazu geführt, daß die Adjuvante Chemotherapie bereits Eingang in den klinischen Alltag gefunden hat.



Viele Fragen bleiben aber noch offen. So sind etwa die Kriterien für die Selektion derjenigen Patientinnen, die wirklich von der Adjuvanten Chemotherapie profitieren, bisher nicht klar formuliert. Auch die großen Studien lassen dies teilweise außer acht. Die Beschäftigung mit den bisherigen Therapieansätzen zeigt, daß daneben über Dauer und Intensität der Behandlung noch keineswegs Einigkeit besteht.

In dieser Situation erscheint es unbedingt notwendig, langfristig genaue Protokolle zur Therapiekontrolle zu führen. Dies beginnt mit der Dokumentation morphologischer und anamnestischer Befunde und erstreckt sich über die Verlaufsbeobachtung während der Behandlung bis hin zu den regelmäßig stattfindenden Kontrolluntersuchungen.

Diesem Zweck dient auch die hier vorgelegte Studie. Aufbauend auf erste Ergebnisse dieser Bemühungen, die bereits veröffentlicht wurden (6), wird der Versuch unternommen, aus der Flut klinischer und histologischer Parameter diejenigen herauszufinden, denen wirkliche prognostische Bedeutung zukommt, um das individuelle Rezidivrisiko möglichst klar zu fassen. Ein weiteres Ziel ist die Erfolgskontrolle des angewandten Zytostaseschemas.

Das angestrebte Ziel ist letztendlich eine differenziertere Prognostik und Therapie, um jede Patientin auf die für sie optimale Art und Weise behandeln zu können.

Die hier angestellten Untersuchungen sollen einen Schritt in diese Richtung darstellen.

II. P A T I E N T E N U N D M E T H O D E

Diese Studie erfaßt alle Patientinnen, die zwischen dem 1. Juli 1975 und dem 31. Dezember 1978 in der Universitäts-Frauenklinik Erlangen wegen eines primär operablen, invasiven Mammakarzinom behandelt wurden. Dabei handelt es sich um insgesamt 517 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 55 Jahren. Der Median der Beobachtungszeit beträgt 36,5 Monate.

Das chirurgische Vorgehen bestand, bei den in Erlangen operierten Frauen, in einer modifizierten Radikaloperation mit sorgfältiger Präparation der Axilla. Kleiner und/oder großer Brustmuskel wurden nur in 47 Sonderfällen mitentfernt. Mit Hilfe eines standardisierten Schemas wurde die Tumorphistologie prospektiv dokumentiert.

Im Rahmen einer ersten Auswertung der erfaßten Daten für den Zeitraum 1975/76 (6) wurde ein computergerechter Erfassungsbogen entwickelt. Dieser liegt, in einer durch den Rezeptorstatus erweiterten Form, auch dieser Untersuchung zugrunde (Tafel C 2).

Die erwähnte Erstuntersuchung erfaßte insgesamt 234 Patientinnen (operiert zwischen dem 1.7.1975 und dem 31.12.1976). Diese Studie erfaßt die weiteren Verlaufsdaten dieser Patientengruppe und zusätzlich die Frauen, die in den Jahren 1977 und 1978 operiert wurden (283 Neuaufnahmen).

273 Patientinnen, das sind etwas mehr als die Hälfte, wurden postoperativ lediglich beobachtet (0-Gruppe). In 151 axillär metastasierten Fällen kam die Adjuvante Chemotherapie zur Anwendung (OC-Gruppe). Bei weiteren 60 Frauen wurde aufgrund besonders ausgeprägten axillären Befalls die Chemotherapie nach drei Zyklen durch eine Nachbestrahlung unterbrochen ("Sandwich-Therapie": OCR-Gruppe). Zu Beginn der Studie wurden 33 Patientinnen lediglich nachbestrahlt, davon 17 nach auswärts durchgeführter Operation (Gruppen OR bzw. O_aR). Siehe auch Tab. A 1.

Das angewandte Protokoll für die Adjuvante Chemotherapie (Tafeln C 3,4) umfaßt 6 zweiwöchige Therapiezyklen, die jeweils durch 14-tägige Pausen getrennt sind. Die Einleitung der Zytostase erfolgte im allgemeinen zwei Wochen nach der Operation unter stationären Bedingungen und wurde ambulant unter Kontrolle des Hausarz-

tes oder der Universitäts-Frauenklinik fortgeführt. Leukozytenkontrollen wurden wöchentlich vorgenommen, wobei Werte von unter $3000/\text{mm}^3$ als Indikation für eine Unterbrechung der Therapie galten. Daneben wurden, in zunächst dreimonatigen Abständen, individuell angepaßte Nachuntersuchungen durchgeführt (klinisch, radiologisch, laborchemisch, szintigraphisch, CT).

Die Daten wurden auf Lochkarten übertragen und konnten dann mittels Multivarianzanalysen auf die gegebenen Fragestellungen hin untersucht werden. Die Signifikanzprüfungen erfolgten mit dem Chi-Quadrat-Test. Dabei werden folgende Begriffe verwendet: ein "hochsignifikanter" Zusammenhang bedeutet $p < 0,001$; "Signifikanz" liegt vor bei $p < 0,01$ und Ergebnisse mit einem $p < 0,05$ werden als "statistisch auffällig" bezeichnet.

Es war nicht möglich, in Bezug auf sämtliche Fragestellungen die Daten aller erfaßten 517 Patientinnen heranzuziehen, da vor allem bei den auswärts operierten Frauen verschiedene Befunde nicht vorlagen. Dies erklärt die teilweise voneinander abweichenden Fallzahlen bei den einzelnen Berechnungen.

III. ERGEBNISSE

A) ALLGEMEINE ERGEBNISSE

1. Allgemeine Rezidivquoten (Tab. A2)

Bei einem Median der Beobachtungszeit von inzwischen drei Jahren (genau 36,5 Monate) beträgt die allgemeine Rezidivquote 21,7 % (n = 517).

In der 0-Gruppe, der über die Hälfte der Patientinnen angehört, erleidet innerhalb von drei Jahren jede neunte ein Rezidiv (11,0 % von n = 273). In den prognostisch ungünstigeren Gruppen OC und OCR liegt nach dieser Frist ein Rezidiv schon beinahe bei jeder Dritten vor (31,8 % von n = 211). Die Rezidivquote von 45,5 % (15 von n = 33) in der lediglich nachbestrahlten Gruppen kann wegen der deutlich geringeren Fallzahl nur bedingt zum Vergleich herangezogen werden.

Exaktere Vergleichsmöglichkeiten ergeben sich bei Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den einzelnen Gruppen (Tab. A3).

2. Zeitpunkt des Rezidiveintritts (Tab. A4 und A5, Tafel I)

Tafel I zeigt den zeitlichen Verlauf des Rezidiveintritts in den einzelnen Gruppen (genaue Werte in den Tabellen A4 und A5).

Auffällig sind die frühzeitigen Rezidive in der OR-Gruppe (n = 16) sowie die stärkere Zunahme der Rezidivquote in den Zytostasegruppen gegenüber Gruppe 0 bei längerer Beobachtungszeit.

3. Lokalisation der Rezidive (Tab. A6)

In etwa zwei Drittel aller Rezidive liegen Fernmetastasen vor (69,6 % von 112 Rezidiven). In 22 dieser 78 Fälle mit Fernmetastasen besteht daneben gleichzeitig lokoregionale Metastasierung.

Der Anteil von Rezidivpatientinnen mit Fernmetastasen ist dabei in der Gruppe 0 deutlich am niedrigsten (genau 50,0 %). In den axillär metastasierten Gruppen ist dieser Anteil deutlich höher (73,2 bzw. 84,6 % in OC und OCR, sowie 73,3 % in OR/O_aR).

4. Lokalisation des Primärtumors und Rezidiv (Tab. A7)

Ein erhöhtes Rezidivrisiko aufgrund einer bestimmten Lokalisation des Primärtumors lassen die Ergebnisse dieser Studie (n = 509) nicht erkennen. Tab. A7 zeigt dies anhand der Rezidivquote der häufigsten Lokalisation "oben-außen" (diese lag in 52,5 % vor) in Gegenüberstellung zur Restgruppe.

5. Größe des Primärtumors und Rezidiv (Tab. A8, Tafeln II und III)

In allen Therapiegruppen läßt sich die günstigere Prognose der Tumoren mit einem Durchmesser bis zu 2,5 cm nachweisen (n = 471). Dies gilt in den Gruppen 0 und OC, in denen die kleinen Tumoren in der Mehrheit sind (63,2 bzw. 61,5 %) wie in der Gruppe OCR, in der die Tumoren über 2,5 cm häufiger sind (54,4 %).

Insgesamt gesehen ist der Unterschied der Rezidivquoten zwischen den beiden Gruppen "statistisch auffällig" (5 %-Niveau). Die Häufigkeit der großen Tumoren liegt bei 39,7 %.

6. Histologischer Tumortyp und Rezidiv (Tab. A9, Tafeln IV und V)

Insgesamt gesehen und in den einzelnen Gruppen ist die Rezidivquote der soliden/szirrösen Karzinome deutlich höher als bei den Duktus-Karzinomen und der aus allen weiteren aufgetretenen Typen zusammengesetzten Restgruppe (28,7 % gegenüber 12,8 % und 11,2 % bei n = 517). Das ist eine statistisch hochsignifikante Aussage (0,1 %-Niveau).

Das solide/szirröse Karzinom findet sich in der 0-Gruppe in 48,0 %, in den Zytostasegruppen dagegen in 68,2 % bzw. 63,3 %. Man darf also annehmen, daß sich diese Karzinome bösartiger verhalten und damit wesentlich zu einer schlechteren Prognose beitragen.

Als Belege für diese Behauptung können angeführt werden:

- solide/szirröse Karzinome zeigen hochsignifikant häufiger axilläre Metastasierung (51,8 % gegenüber 27,5 bzw. 25,3 %)
- Der prognostisch sehr ungünstige Veneneinbruch ist beim soliden/szirrösen Karzinom hochsignifikant häufiger (79,5 % versus 52,8 bzw. 42,7 %)

Für die Annahme, daß die soliden/szirrösen Karzinome bei der Diagnose außerdem kleiner als die anderen Formen sind, liefert diese Studie keinen Anhalt. Allein in der Gruppe 0 sind die soliden/szirrösen Karzinome im Durchschnitt kleiner. Insgesamt aber ist das Ergebnis statistisch unauffällig (Tab. A10).

7. Tumorfront (Tab. A11)

Eine geschlossene Tumorfront wird bei 500 verwertbaren Fällen nur in 21,0 % beobachtet (am häufigsten in der Gruppe 0 mit 29,2 %).

Prognostisch ist die geschlossene Tumorfront signifikant günstiger (Rezidivquote von 11,4 % gegenüber 24,3 % bei aufgesplitteter Front). Die aufgesplitterte Tumorfront stellt also einen sehr häufigen Risikofaktor für ein Rezidiv dar.

Das prognostisch ungünstige solide/szirröse Karzinom zeigt dabei pauschal betrachtet nicht signifikant häufiger eine aufgesplitterte Front als die anderen Formen. Nur in Gruppe 0 läßt sich ein solcher Zusammenhang belegen (Tab. A12).

Der Befund einer aufgesplitterten Tumorfront tritt in allen Altersklassen in nahezu gleicher Häufigkeit auf (Tab. A13). Auch hier besteht also kein Zusammenhang.

In Bezug auf die Tumorgroße läßt das Verhalten der Tumorfront genauso wenig eine Abhängigkeit erkennen (aufgesplittert bei 78,9 % der großen gegenüber 81,6 % der kleinen Tumoren). s. Tab. A14.

Liegt bereits axilläre Metastasierung vor, so findet man hochsignifikant häufiger die aufgesplitterte Tumorfront als bei fehlender axillärer Metastasierung. Einschränkend muß freilich gesagt werden, daß selbst bei axillären Metastasen immerhin in 10 % die Tumorfront geschlossen ist und bei negativer Axilla eine aufgesplitterte Front in 71,7 % vorliegt (Tab. A15).

Die aufgesplitterte Tumorfront erweist sich so als relativ eigenständiger Risikofaktor von freilich geringer prognostischer Trennschärfe, da sie in 4 von 5 Fällen vorliegt (zum Vergleich: ein Rezidiv bekommt innerhalb von drei Jahren nur eine von fünf aller beobachteter Patientinnen).

8. Veneneinbruch des Tumors (Tab. A16)

In 470 verwertbaren Fällen fand sich ein Veneneinbruch des Tumors in 66,4 % (ansteigend von 52,1 % in der Gruppe 0 über 80,7 % bei OC zu 91,4 % bei OCR). Die Rezidivpatientinnen zeigen Veneneinbruch in 87,9 %, Rezidivfreie in immerhin 60,6 %.

Bei vorliegendem Veneneinbruch ist die Rezidivquote mit 27,9 % gegenüber 7,6 % ohne Veneneinbruch deutlich erhöht (hochsignifikant).

Wie schon oben erwähnt, erfolgt Veneneinbruch hochsignifikant häufiger beim soliden/szirrösen Karzinom als bei anderen Formen (Tab. A17). Dieser ist somit ein wesentlicher Faktor der ungünstigen Prognose dieser Tumoren.

9. Lymphangiosis carcinomatosa (Tab. A18 - A20, Tafeln VI-VIII)

Die verschiedenen Formen der Lymphangiosis carcinomatosa stellen ein Risikokriterium für Rezidive dar. Der Zusammenhang ist jeweils hochsignifikant (paraduktal: 24,0 % - 5,7 % / paravasal: 26,1 % - 4,6 % / perineural: 30,7 % - 13,3 %).

Der prognostische Wert dieser Größe wird dadurch gemindert, daß sie nicht nur fast obligat bei allen Rezidivpatientinnen auftritt, sondern auch bei Rezidivfreien in 82,6 % (paraduktal, n = 482), 72,8 % (paravasal, n = 480) und 43,0 % (perineural, n = 395) auftritt.

10. Axilläre Metastasierung (Tab. A21, Tafel IX)

Die 295 Patientinnen (59,1 %) ohne axilläre Metastasen weisen eine Rezidivquote von 11,5 % auf. Bei 1 bis 3 axillären Metastasen (24,6 % der Patientinnen) steigt die Rezidivquote auf 26,0 % und bei 4 und mehr Metastasen (dies lag in 16,3 % vor) liegt die Rezidivquote mit 45,7 % am höchsten. Diese Unterschiede sind hochsignifikant.

In der OCR-Gruppe unterscheidet sich die Prognose bei 1 bis 3 sowie 4 und mehr Metastasen nicht.

Wie oben erwähnt, ist das solide/szirrhöse Karzinom bei Diagnosestellung beträchtlich stärker metastasiert als alle anderen Formen (51,8 % versus 27,5 % bzw. 25,3 %): s. Tab. A22.

Freilich gilt, daß für alle histologischen Typen die Rezidivquote bei vorliegender axillärer Metastasierung deutlich ansteigt, was die allgemeine Bedeutung dieses Parameters unterstreicht (Tab. A 23).

11. Metastaseneinbruch in das perinoduläre Fettgewebe (Tab. A24, Tafel X)

Tumoren ohne Einbruch in das axilläre Fett rezidivieren in 14,0 % (n = 372), dagegen kam es in den 130 Fällen (25,9 %) mit perinodulärem Fetteinbruch in 42,3 % zum Rezidiv. Das ist ein hochsignifikanter Unterschied, der nur in der OCR-Gruppe nicht zutage tritt. Die Prognose der Patientinnen der Gruppe OCR unterscheidet sich bei Fetteinbruch nicht von denen der Gruppe OC, ist dagegen ohne Fetteinbruch deutlich ungünstiger als in Gruppe OC.

In der Gruppe mit 1 bis 3 Metastasen liegt Fetteinbruch in 47,1 % vor (n = 121), in der stärker metastasierten Gruppe ist er fast obligat (92,1 % bei n = 79): s. Tab. A25.

12. Sinushistiozytose (Tab. A26, Tafel XI)

Bei vorliegender Sinushistiozytose beträgt die Rezidivquote 16,7 % (n = 259), wogegen die Rezidivquote ohne Sinushistiozytose mit 28,2 % (n = 209) deutlich höher liegt. Dieser Unterschied zeigt sich durch alle Gruppen und ist signifikant auf dem 1%-Niveau.

Rezidivpatientinnen zeigen Sinushistiozytose nur in 42,2 % gegenüber 59,0 % bei Rezidivfreien (n = 468).

13. Lymphozytenreichtum der axillären Lymphknoten (Tab. A27)

Lymphozytenreichtum liegt in 84,3 % aller Fälle vor (n = 466). In den Fällen ohne dieses Merkmal (n = 73) ist die Rezidivquote mit 37,0 % gegenüber 18,6 % in der "lymphozytenreichen" Gruppe signifikant erhöht.

Allerdings zeigen auch die späteren Rezidivpatientinnen in 73,0 % das Merkmal "Lymphozytenreichtum".

14. Keimzentren (Tab. A28, Tafel XII)

Keimzentrenbildung findet man in 31,8 % aller Fälle ($n = 466$). Die Rezidivquote mit und ohne Keimzentren unterscheidet sich kaum (19,6 % versus 22,3 %). Auch der etwas ausgeprägtere Unterschied in den stärker metastasierten Gruppen ist nicht signifikant.

15. Verfettung und/oder Fibrose der axillären Lymphknoten
(Tab. A29)

Verfettung und/oder Fibrose axillärer Lymphknoten liegen in 66,8 % aller Fälle vor ($n = 464$). Die etwas günstigere Rezidivquote in dem Drittel ohne dieses Merkmal ist statistisch nicht signifikant, auch nicht in Untergruppen.

16. Peritumoröse Entzündung (Tab. A30)

Das Phänomen einer mehr oder minder ausgeprägten peritumorösen Entzündung finden wir in 47,0 % aller Patientinnen ($n = 483$). In dieser Hälfte liegt die Rezidivquote mit 25,1 % höher als in der Hälfte ohne peritumoröse Entzündung mit 17,6 % (statistisch auffällig). In den Gruppen OC und OCR existiert dieser Unterschied nicht.

Es läßt sich keine Häufung der peritumorösen Entzündung für einen bestimmten Tumortyp erkennen (Tab. A31).

Sowohl große als auch kleine Tumoren weisen in etwa der Hälfte der Fälle eine peritumoröse Entzündung auf (Tab. A32).

17. Menopausenstatus der Patientin (Tab. A33, Tafeln XIII u. XIV)

Die Patientinnen vor der Menopause machen 38,3 % der insgesamt 517 Fälle aus; entsprechend umfaßt die Postmenopausegruppe 61,7 %. Signifikante Unterschiede der Rezidivquoten lassen sich weder pauschal noch in Untergruppen ermitteln.

18. Bedeutung des Lebensalters (Tab. A34)

Eine Altersverteilung der erfaßten Patientinnen zeigt Tab. C 1. 35,2 % sind jünger als 50 Jahre, 27,9 % zwischen 50 und 60, 36,9 % älter als 60 Jahre.

Zwischen den Rezidivquoten dieser drei Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied, obwohl die Gruppe "unter 50" etwas niedriger liegt.

Signifikanz besteht hingegen in Bezug auf den histologischen Tumortyp: In den beiden Gruppen mit den ältesten Patientinnen ist das solide/szirröse Karzinom mit 66,2 % bzw. 64,2 % deutlich häufiger als in der Gruppe "unter 50" (42,5 %). Das prognostisch eher günstige Duktus-Karzinom ist in dieser Gruppe entsprechend wesentlich häufiger (38,0 % gegenüber 22,1 % bzw. 21,2 %): s. Tab. A35.

In Bezug auf andere Risikofaktoren sind die älteren Patientinnen nicht stärker betroffen: Weder in der Tumorgröße (Tab. A36) noch bei der axillären Metastasierung (Tab. A37) oder der Tumorfront (Tab. A13) bestehen signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen.

Die Vermutung, daß sich bei gesonderter Betrachtung großer und kleiner Tumoren signifikante Unterschiede in den Rezidivquoten für verschiedene Altersklassen ergeben, konnte nicht bestätigt werden. Patientinnen über 60 Jahre haben in beiden Gruppen eine etwas schlechtere Prognose, jedoch ohne Signifikanz (Tab. A38).

19. Tumorselbsttastung

Die in der Studie erfaßten Mammakarzinom-Patientinnen haben in 70,2 % ihren Tumor selbst getastet (n = 507). Dabei bestehen in der Häufigkeit keine Unterschiede zwischen jungen und alten Patientinnen (Tab. A39). Ein Hinweis darauf, daß die selbst getasteten Tumoren im Durchschnitt kleiner sind, besteht nicht (Tab. A40).

20. Einnahme von Ovulationshemmern (Tab. A41)

Patientinnen, die im Laufe ihres Lebens einmal Ovulationshemmer eingenommen haben ($n = 94$) haben in 13,8 % Rezidive - alle anderen in 22,8 % ($n = 384$). Kleinere Tumoren sind zudem in dieser Gruppe etwas häufiger (63,9 % gegenüber 59,9 %): s. Tab. A42. In beiden Fällen besteht keine Signifikanz.

21. Diabetes mellitus (Tab. A43, Tafel XV)

Unter 516 berücksichtigten Patientinnen waren 11,2 % Diabetikerinnen. Die Rezidivquote in dieser Gruppe beträgt 34,5 % gegenüber 20,1 % in der Vergleichsgruppe. Dieses Ergebnis ist "statistisch auffällig" - Signifikanz auf dem 1 %-Niveau besteht nicht.

Die ermittelte Differenz wird möglicherweise mit erklärt durch den höheren Anteil großer Tumoren bei den Diabetikerinnen (61,6 % versus 50,9 %), der jedoch nicht signifikant ist (Tab. A44).

22. Mammakarzinom in der Familie (Tab. A45)

Jede neunte Patientin weist eine familiäre Belastung hinsichtlich des Mammakarzinoms auf (57 von 513). Die Rezidivquote dieser Gruppe ist mit 31,6 % gegenüber 20,2 % erhöht (5 %-Niveau: statistisch auffällig).

23. Schwangerschaften (Tab. A46, Tafeln XVI u. XVII)

Die Rezidivquote von Frauen mit 3 und mehr Kindern ($n = 182$) ist mit 24,7 % gegenüber den kinderlosen Frauen ($n = 88$) mit 19,3 % und den Frauen mit 1 und 2 Kindern ($n = 242$) mit 20,2 % leicht erhöht - ohne Signifikanz. Dies dürfte vor allem darauf zurückzuführen sein, daß große Tumoren in dieser Gruppe etwas häufiger sind (44,6 % versus 38,0 % bzw. 36,8 %), s. Tab. A47.

24. Hormonrezeptoren (Tab. A48 - 50)

Zusätzlich zu den anamnestischen und histologischen Parametern wurde versucht, die Brauchbarkeit von Hormonrezeptorbestimmungen

innerhalb der Prognostik zu erfassen.

Dazu lagen Rezeptoranalysen bei insgesamt 156 Patientinnen vor. Als "positiv" gewertet wurden Konzentrationen ≥ 15 fmol/mg lösliches Gewebsprotein. Östrogen- bzw. progesteronrezeptor-positiv waren etwa die Hälfte aller Tumoren (51,3 % bzw. 48,7 %), positiv in bezug auf Androgenrezeptoren ein Viertel (26,3 %).

Der Versuch, die Ergebnisse der Hormonrezeptorbestimmungen mit der Rezidivgefährdung zu korrelieren, brachte keine signifikanten Resultate. Allein in bezug auf die DHT (Dihydro-Testosteron)-Rezeptoren läßt sich eine leichte Erhöhung der Rezidivquote in der rezeptor-negativen Gruppe konstatieren. Bei den Östrogen- und Progesteronrezeptoren lassen sich keinerlei Zusammenhänge ableiten.

Versuch, die Rezidivgefährdung operierter Mammakarzinom-Patientinnen mit Hilfe morphologischer und anamnestischer Kriterien zu erfassen

Sinn und Zweck der vorausgegangenen Erfassung von morphologischen und anamnestischen Befunden ist eine verbesserte Erkennung der Rezidivgefährdung von Patientinnen nach der Operation mit Hilfe eines Systems prognostisch relevanter Parameter.

So können neben bekannt bedeutsamen Faktoren wie der axillären Metastasierung Befunde wie Veneneinbruch oder Lymphangiosis carcinomatososa helfen, eine differenziertere Prognose zu stellen. Diese kann dann wiederum Grundlage sein für eine differenziertere Therapie, die dem Ideal einer individuellen Therapie etwas näher kommt.

Als Risikobefunde müssen nach den Ergebnissen dieser Studie (517 Patientinnen mit einem Median der Beobachtungszeit von drei Jahren) gelten:

Risikofaktoren 1. Ranges:

- axilläre Lymphknotenmetastasen
- solides/szirrhöses Karzinom
- Veneneinbruch des Primärtumors
- Tumoreinbruch in das perinoduläre Fettgewebe der Axilla
- Lymphangiosis carcinomatososa

Diese Faktoren gehen allein und in Kombination mit deutlich erhöhter Rezidiverwartung einher.

Risikofaktoren 2. Ranges:

- Tumoren von mehr als 2,5 cm Durchmesser
- aufgesplitterte Tumorfront
- peritumoröse Entzündung
- fehlende Sinushistiozytose
- fehlender Lymphozytenreichtum der axillären Lymphknoten

Diese Befunde haben als Parameter der Rezidivgefährdung entweder deutlich geringere statistische Signifikanz (Tumorgroße, peritumoröse Entzündung, Sinushistiozytose) oder sie sind so häufig, daß sie isoliert betrachtet kaum Aussagekraft haben (Tumorfront, Lymphozytenreichtum). Bei Voranstellung der Faktoren 1. Ranges jedoch können diese Punkte zur weiteren Differenzierung der Prognose beitragen.

Anamnestische Risikofaktoren:

- Diabetes mellitus
- Mammakarzinom in der Familienanamnese

Beide Kriterien erscheinen nur bei je etwa 11 % der Patientinnen und sind nicht von sehr hoher statistischer Signifikanz. Bei den Betroffenen sind sie jedoch durchaus im Rahmen der Prognostik zu verwerthen, vor allem bei Vorliegen anderer, gewichtigerer Risikofaktoren (1. Ranges!).

B. ERGEBNISSE DER ADJUVANTEN CHEMOTHERAPIE

Eine Wertung der Therapieerfolge mit der Adjuvanten Chemotherapie ist nicht die Zielsetzung dieser Studie. Dies ist an anderer Stelle systematisch angegangen worden - in randomisierten Studien (2, 3, 4, 5, 15) - und im Vergleich zu anderen Therapiemethoden.

In der hier vorgelegten Studie wurden die Patientinnen nach erfolgter Operation und Erfassung morphologischer Kriterien verschiedenen Therapiegruppen zugeteilt. So erscheint ein Vergleich zwischen den Ergebnissen der einzelnen Behandlungsgruppen aufgrund der unterschiedlichen Ausgangsbedingungen wenig sinnvoll. Die höheren Rezidivquoten der OCR-Gruppe gegenüber OC erklären sich in erster Linie aus den schwereren Krankheitsbildern der betroffenen Patientinnen, und eventuell erst in zweiter Linie aus unerwünschten Effekten der Nachbestrahlung. Dazu kommt die recht unterschiedliche Größe der Therapiegruppen, da z.B. die hier praktizierten Nachbestrahlungen inzwischen verlassen wurden.

Sinnvoll erscheint es hingegen, eine Art "Qualitätskontrolle" für den Modus der durchgeführten Zytostasetherapie mit dieser Studie zu verbinden. Dazu gehört die Frage, inwieweit der Zeitpunkt der Therapieeinleitung von Bedeutung ist, inwieweit die verabreichte Dosis mit dem Therapieerfolg korreliert, schließlich die Frage nach der Verträglichkeit und den Nebenwirkungen. Diese Punkte sollen im folgenden erörtert werden.

Insgesamt wurden in den Gruppen OC und OCR 211 Patientinnen behandelt.

1. Beginn der Zytostasebehandlung (Tab. B1)

Der Zeitpunkt des postoperativen Zytostasebeginns (in 72,5 % nach 2 Wochen) hat offenbar keinen Einfluß auf die Rezidivquote. Der höhere für die Patientinnen, bei denen in kürzerem Abstand nach der Operation mit der Therapie begonnen wurde, dürfte sich dadurch erklären, daß es sich hierbei um besonders gefährdete Patientinnen handelt.

2. Zytostatikadosis und Rezidivquote (Tab. B2)

81,1 % der Patientinnen erhielten die Normaldosis von 6 Kuren, 9,7 % mehr als 6 und 9,2 % weniger als 6 Kuren (n = 206).

Der Prozentsatz der Patientinnen, die von den einzelnen bzw. allen Zytostatika weniger als die volle Dosis erhalten haben (aus welchen Gründen auch immer), schwankt zwischen 10,4 % (Endoxan, Methotrexat) und 14,7 % (Fluoruracil). Eine Erhöhung der Rezidivquote in dieser Gruppe läßt sich jedoch nicht feststellen.

3. Abbruch der Zytostase und andere gravierende Therapieabweichungen

Zu einem Abbruch der Zytostatikatherapie kam es bei 18 von 210 Patientinnen (8,6 %). Eine Erhöhung der Rezidivquote in dieser kleinen Gruppe ist nicht nachweisbar (Tab. B3).

Analoges gilt für gravierende Therapieabweichungen ganz allgemein. In 11,4 % von 210 Fällen konnten solche nachgewiesen werden, ohne daß die Rezidivquote dadurch erhöht war (Tab. B4). Der Anteil gravierender Abweichungen ist bei älteren Patientinnen leicht erhöht, jedoch nicht signifikant (Tab. B5).

4. Nebenwirkungen der Adjuvanten Chemotherapie (Tab. B6 - B9)

Nausea, Erbrechen	16,7 % (n = 206)
Leukopenie (unter 2500/mm ³)	15,2 % (n = 204)
Haarausfall	12,9 % (n = 206)
Infektionen	7,8 % (n = 206)
Sonstiges	19,4 % (n = 206)

Für die erhöhte Infektionsanfälligkeit und die Leukopenie kann mit gewisser Signifikanz (1 %- bzw. 5 %-Niveau) nachgewiesen werden, daß sie bei regelrechter Einnahme der Medikation seltener auftreten als bei höherer oder niedrigerer Dosis (Tab. B6, B9). Für die Nebenwirkungen "Nausea" und "Haarausfall" läßt sich ein solcher Zusammenhang nicht feststellen (Tab. B7, B8). Für eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen gilt Ähnliches wie über die Dosisreduktion aus anderen Gründen unter Punkt 3 aufgeführt wurde.

IV. DISKUSSION

A) ALLGEMEINE ERGEBNISSE

Das Hauptaugenmerk dieser Studie liegt auf der Ermittlung von Kriterien, die für eine Beurteilung der Rezidivgefährdung operierter Patientinnen aussagekräftig sind. Die im vorangehenden Abschnitt dargelegten Daten sollen nun im folgenden eingehender in Hinsicht auf diese Fragestellung erörtert werden.

Das entscheidende Kriterium für die Einleitung einer bestimmten postoperativen Therapie stellt auch in dieser Studie der axilläre Lymphknotenstatus dar. Die Beschränkung der Adjuvanten Chemotherapie auf Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen erfährt bei der Auswertung der Daten im nachhinein eine deutliche Bestätigung. Unabhängig von der Tumorgroße, dem histologischen Typ und anderen Faktoren bedeutet der Befall der Axilla in jedem Fall einen hochsignifikanten Anstieg der Rezidivquote. Auch in den Überlebensraten schlägt sich dies eindrücklich nieder. Der Lymphknotenbefall bleibt also das entscheidende prognostische Kriterium.

Dies ist umso interessanter, da sich in den letzten Jahren die Ansichten über die Bedeutung der regionären Lymphknoten für die Ausbreitung von Malignomen grundlegend geändert haben. Die Auffassung, daß Karzinome sich primär ausschließlich lymphogen ausbreiten und erst nachdem die Lymphknotenbarriere überwunden ist, von dort aus Anschluß an das Blutgefäßsystem gewinnen, ist nicht länger aufrechtzuerhalten (4). Nach heutigem tumorbiologischem Wissen besteht keinerlei regulärer Ausbreitungsmodus. Da man von vielfachen Querverbindungen zwischen Lymph- und Blutgefäßsystem ausgehen muß, kann der Lymphknoten nicht länger als Tumorbarriere und Ausgangspunkt der Metastasierung angesehen werden. Dies wird praktisch dadurch bestätigt, daß in einer NSABP-Studie die Prognose der Patientinnen völlig unabhängig von der Lymphknotenentfernung war (4). Es erweist sich freilich, daß der axilläre Status offenbar ein hervorragender Indikator für den Stand der Auseinandersetzung zwischen dem Organismus und dem Malignom darstellt.

Die Lymphknotendisektion wird so mehr zum diagnostischen als zum therapeutischen Eingriff.

In diesem Licht gesehen, erscheint es dann auch klar, daß der Tumoreinbruch ins Fettgewebe der Axilla eine weitere Verschlechterung der Prognose bedingt. Man kann bei extranodalem Befall von einer bedeutend schlechteren Abwehrlage des Organismus gegenüber dem Malignom ausgehen und hierin z.B. die Indikation einer massiveren adjuvanten Therapie begründen.

Im Rahmen dieser Studie wurde nun weiterhin versucht, auch detailmorphologische Befunde zur Beurteilung des Lymphknotenstatus heranzuziehen. Im Sinne einer Verbesserung der Prognose können nach den vorliegenden Ergebnissen die Sinushistiozytose und der Lymphozytenreichtum gewertet werden. Beide Merkmale sind freilich nicht sehr spezifisch, d.h. sie sind auch bei Rezidivpatientinnen relativ häufig anzutreffen. Das Vorliegen von Keimzentren schlägt sich in der Prognose offenbar nicht signifikant nieder. Die Lymphknoten-Verfettung/-Fibrose kann umgekehrt auch nicht als Anzeichen einer schlechteren Prognose gedeutet werden, wie man vielleicht vermuten könnte.

Neben der Lymphknotenuntersuchung können weitere Anhaltspunkte durch die detaillierte Aufarbeitung des Primärtumors gewonnen werden. Das naheliegendste Kriterium ist hierbei der Tumordurchmesser. Tatsächlich wird auch in dieser Studie bestätigt, daß die größeren Tumoren (mit einem Durchmesser von 2,5 cm und mehr) eine höhere Rezidivquote aufweisen. Der Zusammenhang ist allerdings nicht so eindeutig wie bei der axillären Metastasierung. So weisen exzessiv große Tumoren von mehr als 6 cm Durchmesser in immerhin etwa 20,0 % keine Lymphknotenmetastasen auf (8). Nach anderen Untersuchungen kann bei Tumoren kleiner als 3 cm in 70,0 % eine Heilung allein durch Mastektomie erreicht werden (11). Dies alles sind Hinweise darauf, daß der Zusammenhang zwischen Tumorgroße und Rezidivquote sehr komplexer Natur ist. Als sicher nachgewiesen darf immerhin gelten, daß mit zunehmendem Durchmesser die Tumorzelleinstromrate steigt. Metastasierung ist unter diesem Blickwinkel dadurch zu erklären, daß die körpereigene "Clearance-Kapazität" gegenüber maligne entarteten Zellen (4) überschritten wird.

Ein kritischer Punkt ist in jedem Fall die postoperative Tumorzellbelastung. Zellkinetische Untersuchungen haben ergeben, daß in einem Bereich bis zu etwa 10^6 Tumorzellen mit Erfolgen durch zytostatische Therapie gerechnet werden kann (4). Verfahren, diese Tumormasse auch nur annähernd zu bestimmen, stehen freilich noch

nicht zur Verfügung.

Ein interessanter Ansatz ist daneben noch der Versuch, die Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors zu erfassen. Dem dient z.B. die Bestimmung desjenigen Anteils der Malignomzellen, der sich in der S-Phase des Zell-Zyklus befindet, mittels Autoradiographie ("Labelling-Index", 14). Vielleicht wäre so ein Maßstab für die "Bösartigkeit" des Tumors zu finden.

Bei einer ersten Aufarbeitung des Datenmaterials nach etwa einem Jahr hatte sich bereits angedeutet, daß die soliden/szirrhösen Karzinome eine höhere Rezidivquote aufweisen als alle anderen histologischen Typen (6). Dies hat sich bei einer Laufzeit von nunmehr drei Jahren bestätigt. Dem liegt zugrunde, daß diese Karzinome in stärkerem Maße Kennzeichen einer Ausbreitungstendenz des Tumors zeigen. Das sind vor allem die schon angesprochene axilläre Metastasierung sowie der Veneneinbruch. Bei nachgewiesenem Einbruch des Tumors in das Blutgefäßsystem ist die Rezidivrate hochsignifikant erhöht. Freilich liegt auch in der prognostisch günstigen O-Gruppe in immerhin der Hälfte der Fälle Veneneinbruch vor. Dies unterstreicht die Annahme, daß z.T. schon zwei Jahre vor der frühestmöglichen klinischen Diagnose der Tumor Anschluß an das Blutgefäßsystem gefunden hat (nach 8). Es unterstreicht aber auch noch einmal ausdrücklich, daß Tumorzellemboli keineswegs zur Manifestation von Fernmetastasen führen müssen.

Ähnliches gilt für die Bewertung der Lymphangiosis carcinomatosa und den Nachweis einer aufgesplitterten Tumorfront. Beide Kriterien erweisen sich als durchaus eigenständig und auch aussagekräftig, können aber wegen der geringen "Trennschärfe" nur im Zusammenhang mit anderen Parametern prognostisch herangezogen werden.

Interessant ist die Beobachtung, daß eine peritumoröse Entzündung Anzeichen einer schlechteren Prognose ist. Dies läßt sich nicht auf andere ursächliche Risikofaktoren zurückführen und harret auch noch einer weiteren Erklärung. Zumindest scheinbar stellt diese Beobachtung einen Widerspruch zu der Hypothese dar, daß die Provokation einer Entzündungsreaktion Tumorwachstum eindämmen könne (z.B. DNCB-Anwendung bei oberflächlichen Karzinomen der Haut). Siehe auch unter (8).

Ein erst seit verhältnismäßig kurzer Zeit verfügbares morphologisches Kriterium sind die Hormonrezeptoren. Die Frage ist nun, inwieweit sie auch für die Rezidivprognose von Bedeutung sind. Obwohl man vermuten könnte, daß z.B. Östrogenrezeptoren ein Differenzierungsmerkmal darstellen, und damit im Sinne einer günstigeren Prognose gewertet werden können, fördert diese Studie keine Zusammenhänge dieser Art zutage. Die relativ geringe verwertbare Fallzahl läßt hier jedoch noch keine endgültigen Aussagen zu. Freilich zeigten auch größer angelegte Untersuchungen in dieser Hinsicht keine wesentlich anderen Ergebnisse (3, 7). In Zukunft wäre in jedem Fall der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Hormonrezeptoren und anderen Tumormerkmalen eingehender zu klären (10).

Neben dieser Vielzahl morphologischer Befunde ist der Stellenwert anamnestischer Kriterien relativ gering. Allein der Menopausenstatus scheint auf den Verlauf der Erkrankung nennenswerten Einfluß zu haben. Die schlechteren Ergebnisse für Frauen nach der Menopause bei BONNADONNA (2) waren zwar offenbar weitgehend dosisbedingt, aber die inzwischen vorgelegten 6-Jahresergebnisse (3) geben nur für Patientinnen vor der Menopause eine signifikante Verlängerung des rezidivfreien Überlebens gegenüber der Kontrollgruppe an.

Was daneben noch bleibt, ist die Tatsache, daß bei Diabetikerinnen und bei familiärer Belastung die Rezidivquote überzufällig erhöht ist. Die Ursache hierfür ist unklar.

Die Zahl der Schwangerschaften gibt demgegenüber keinen Anhalt. Die Erhöhung der Rezidivquote bei Frauen mit drei oder mehr Schwangerschaften liegt im Rahmen der statistischen Streuung. Ähnliches gilt für einen eventuell vermuteten "Schutzeffekt" durch die Einnahme von Ovulationshemmern.

70 % der hier erfaßten über 500 Frauen haben ihren Tumor selbst getastet. Eine Bestätigung dafür, daß die Selbstuntersuchung nachwievor am häufigsten das erste Glied in der Diagnostik ist. Dies gilt für alle Altersstufen.

B. ERGEBNISSE DER ADJUVANTEN CHEMOTHERAPIE

Aus Langzeitstudien weiß man heute, daß der weitaus größte Teil aller Rezidive in einem Zeitraum von drei Jahren nach der Mastektomie auftritt (2). Danach sinkt die Rezidivquote deutlich ab, ohne jedoch definitiv "Null" zu erreichen. Spätmetastasen nach 20 und mehr Jahren sind beschrieben worden. Dies ist auch der Grund dafür, daß der Begriff "Heilung" in diesem Zusammenhang problematisch ist.

Dieser Blick auf die Verlaufscharakteristik des Mammakarzinoms zeigt, daß anhand der Ergebnisse der weltweit führenden Studien inzwischen erste fundierte Aussagen über die Wirksamkeit der Adjuvanten Chemotherapie möglich sind (2, 3, 4, 5). So zeigen die randomisierten Protokolle des NSABP nach einer durchschnittlichen Laufzeit von vier Jahren eine signifikante Verminderung der Rezidivquote durch eine Polychemotherapie (4, 5). BONADONNA führt inzwischen für eine Beobachtungszeit von sechs Jahren den Nachweis, daß die Rezidivquoten zumindest für einen großen Teil der Patientinnen hochsignifikant niedriger bleiben (Frauen vor der Menopause, Frauen mit 1 bis 3 axillären Metastasen), ohne daß sich dabei freilich die durchschnittliche Überlebenszeit signifikant von der Kontrollgruppe unterscheiden würde (3).

Wie schon oben angedeutet, ist es nicht Ziel dieser Arbeit, diese Ergebnisse zu überprüfen, da eine vergleichbare unbehandelte Kontrollgruppe fehlt. Angestrebt ist vielmehr eine Verlaufskontrolle der Patientinnen in den verschiedenen Therapiegruppen vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse.

So läßt sich etwa ein Vergleich der Rezidivquoten nach drei Jahren in dieser Untersuchung einen mit zunehmender Beobachtungszeit stärkeren Anstieg der Rezidivquoten in den Zytostasegruppen gegenüber der nur nachbeobachteten Gruppe erkennen. Darin nun aber eine Bestätigung der Hypothese zu sehen, die besagt, daß die Adjuvante Chemotherapie das Auftreten von Rezidiven nur hinauszögern, nicht aber wirklich verhindern könne, scheint nicht angebracht. Die Erklärung dieser höheren Rezidivinzidenz ist wohl eher in den schwereren zugrundeliegenden Krankheitsbildern zu suchen (nur axillär metastasierte Fälle). Das wird erhärtet dadurch, daß in der randomisierten NSABP-Studie (5) die Rezidivquoten in den Zytostasegrup-

pen auch im dritten Jahr (nach zweijähriger Behandlung) gegenüber der Kontrollgruppe nicht erhöht sind. Der erreichte Therapieerfolg scheint also durchaus anzuhalten.

Natürlich ist es nötig, diese Untersuchungen noch Jahre fortzuführen, bevor man von fundierten Langzeitergebnissen sprechen kann. Die bisher erzielten Resultate begründen aber den Einsatz der Adjuvanten Chemotherapie bei erhöhter Rezidivgefährdung als die postoperative Therapie der Wahl (8).

So eindeutig die Erfolge der Adjuvanten Chemotherapie im allgemeinen sind, so umstritten ist noch der Modus der Behandlung im einzelnen.

Als weitgehend gesichert kann gelten, daß die Polychemotherapie einer von den Amerikanern erwogenen "single-agent"-Therapie überlegen ist (4). Der hier vorgelegten Untersuchung liegt ein modifiziertes Schema nach BONADONNA zugrunde (die Kombination CMF wurde durch das nur wenig myelotoxische Vinblastinsulfat ergänzt). Doch bereits in Dauer und Dosierung treten starke Unterschiede zutage. So sieht die Therapie nach dem NSABP-Schema insgesamt 17 fünftägige Zyklen innerhalb von zwei Jahren vor (4), das ursprüngliche BONADONNA-Schema umfaßte 12 zweiwöchige Zyklen innerhalb eines Jahres (2), während in dieser Untersuchung die Therapie aus 6 Zyklen besteht und über ein halbes Jahr geht. Interessant ist, daß die Amerikaner einen Nachweis für die Verbesserung der Ergebnisse nicht führen konnten. Es scheint vielmehr so, daß die Patientinnen keinen zusätzlichen Nutzen aus dieser längeren Behandlung ziehen (5). BONADONNA hat inzwischen sein Schema auch auf 6 Zyklen umgestellt, da die Applikation von 12 Zyklen nicht nur keine Vorteile brachte, sondern in stärker metastasierten Fällen und bei postmenopausalen Frauen sogar ungünstigere Ergebnisse zur Folge hatte (3).

Ein weiterer klärungsbedürftiger Punkt ist die Dosierung der Zytostatika. So liegen z.B. die von den erwähnten Gruppen applizierten Dosen von Fluorouracil insgesamt 3 - 4-fach höher als in dieser Studie, für Cyclophosphamid etwa doppelt so hoch (wegen der verschiedenen Schemen sind diese Dosierungen nicht ganz exakt vergleichbar).

Ein Blick auf die Rezidivquoten drei Jahre postoperativ zeigt folgendes: die Rezidivquoten liegen bei etwa 25 % (BONADONNA) und 30 % (NSABP) bei allen behandelten Patientinnen - das Ergebnis von 31,8 % in dieser Studie steht demgegenüber praktisch nicht zurück. Diese Zahlen sind durchaus vergleichbar, da das Ausmaß der axillären Metastasierung ähnlich ist (40 % der hier erfaßten Patientinnen hatten vier oder mehr befallene Lymphknoten gegenüber 46 % bei NSABP und nur 32 % bei BONADONNA). Auch die Altersverteilung ist vergleichbar (hier 38 % Frauen vor der Menopause gegenüber 32 % bzw. 46 % bei NSABP und BONADONNA).

Diese Zahlen belegen, daß hier ähnliche (vorläufige) Ergebnisse erreicht worden sind wie in den großen Studien, bei einer erheblich niedrigeren Dosierung der Zytostatika. Ein Umstand, der die Behauptung, daß die Adjuvante Chemotherapie wirksam nur mit ähnlich hohen Dosen wie bei der Therapie der disseminierten Erkrankung durchgeführt werden könne, zweifelhaft erscheinen läßt (11).

Dieser Umstand ist von eminenter praktischer Bedeutung, da die Adjuvante Chemotherapie wie jede andere zytostatische Behandlung mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden ist. Dem Ziel, diese Nebenwirkungen möglichst gering zu halten, ist diese Studie recht nahe gekommen. Über die Hälfte der Patientinnen blieb ohne nennenswerte Beschwerden. Die Häufigkeit der einzelnen typischen toxischen Effekte ((Leukopenie, Nausea etc.) schwankt etwa zwischen 10 und 15 %. Bei höherer Dosierung ist dieser Prozentsatz erheblich höher. Ziel muß auch hier wieder eine möglichst individuelle Dosisanpassung sein. Das schließt z.B. ein, daß es für besonders gefährdete Patientinnen nötig sein kann, höher dosiert oder sequentiell mit verschiedenen Schemen zu behandeln (3). In der Mehrheit der Fälle zeigt aber das eingeschlagene Therapieschema Ergebnisse mit sehr guter Verträglichkeit.

Ein praktisches Problem der Adjuvanten Chemotherapie ist es, die Patientinnen für eine zuverlässige Einnahme der Medikamente nach dem stationären Aufenthalt zu gewinnen. Da sie sich nach der Operation vom Tumor befreit meinen, erscheint die unangenehme Zytostase z.T. als überflüssige Maßnahme. In dieser Untersuchung konnten in rund 10 % gravierende Therapieabweichungen bis hin zum Abbruch der Zytostase festgestellt werden, ohne daß in dieser Gruppe die Rezidivquote signifikant erhöht wäre. Die insgesamt geringe Fallzahl läßt allerdings eine schlüssige Beantwortung dieser Frage

hier nicht zu. In etwa 80 % wurde die Zytostase nach Plan durchgeführt (wobei freilich eine gewisse "Dunkelziffer" zu vermuten steht). Insgesamt gesehen scheint jedoch die Bereitschaft der Patientinnen, "voll mitzumachen", bei fundierter Aufklärung über Ziel und Wirkung der Therapie, zuzunehmen.

Die Kenntnisse über Art, Schwere, Dauer und Dosisabhängigkeit der Nebenwirkungen haben in den letzten Jahren erheblich zugenommen und damit die Adjuvante Chemotherapie besser kalkulierbar gemacht. Bei der Toxizität der hier angewandten Zytostatika handelt es sich ausschließlich um reversible Frühtoxizität. Es muß freilich eingeräumt werden, daß über eventuelle Spätfolgen der Behandlung noch keine Daten vorliegen. Theoretisch wären etwa ein gehäuftes Auftreten von Sekundärmalignomen und Leukämien in Betracht zu ziehen (8).

Die zunächst angewandte postoperative Bestrahlung (allein oder kombiniert mit Chemotherapie) birgt auf jeden Fall ähnliche Risiken bei weitaus geringeren Erfolgsaussichten. Da auch die meisten Lokalrezidive - bei sorgfältiger Primärchirurgie - wohl hämatogen entstehen, verspricht die Radiatio wenig. Es wird sogar vermutet, daß durch diese Behandlung okkulte Mikrometastasen gefördert werden (4, 6). Schließlich ist die Nachbestrahlung mit erheblichen lokalen Nebenwirkungen verbunden.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, daß die Chemotherapie nach heutigem Stand die weitaus effektivste Form einer adjuvanten Therapie nach Mastektomie darstellt. Das erste große Ziel einer solchen Behandlung, die Rezidivquote während der Zeit mit der höchsten Gefährdung zu senken, scheint nach vorliegenden Daten erreicht. Es besteht berechtigte Hoffnung, auch das zweite Ziel, diesen Therapieerfolg auf Dauer zu sichern, zu erreichen. Aufklärung darüber wird aber erst die Zukunft bringen.

V. ZUSAMMENFASSUNG - SCHLUSS

Die Rezidivquote von 517 Patientinnen mit primär operablem Mammakarzinom beträgt nach einem Median der Beobachtungszeit von 36,5 Monaten 21,7 %. Am niedrigsten liegt sie in der Gruppe ohne axilläre Metastasen, die lediglich nachbeobachtet wurde (11,0 %). Bei den axillär metastasierten Fällen, die mit einer Adjuvanten Chemotherapie nach dem CMFV-Schema behandelt wurden, liegt der Anteil von Rezidiven bei 31,8 %. Die zahlenmäßig schwachen, lediglich nachbestrahlten Gruppen haben eine Rezidivquote von 45,5 %.

36,4 % aller nachgewiesenen Rezidive ereigneten sich während des ersten postoperativen Jahres, 39,1 % im zweiten Jahr, im dritten Jahr nur noch 12,7 %. Diese Verteilung stimmt in den Gruppen weitgehend überein.

Bei zwei von drei Rezidiven handelt es sich um Fernmetastasen (z.T. kombiniert mit Lokalrezidiven). Dieser Anteil ist in den axillär metastasierten Gruppen deutlich höher als bei den Patientinnen mit freier Axilla.

Kleine Tumoren (unter 2,5 cm Durchmesser zeigen mit 19,0 % signifikant weniger Rezidive als große Tumoren (27,8 %).

Die Rezidivquote bei soliden/szirrhösen Karzinomen ist mit 28,7 % gegenüber etwas 12,0 % für alle anderen histologischen Typen deutlich erhöht.

Tumoren mit aufgesplitteter Front rezidivieren in 24,3 % gegenüber 11,4 % bei geschlossener Front. Bei vorliegendem Veneneinbruch beträgt die Rezidivquote 27,9 % gegenüber 7,6 % ohne dieses Merkmal.

Patientinnen mit peritumoröser Entzündung bekamen in 25,1 % ein Rezidiv. Fehlt diese, dann sind es 17,6 %.

Die Rezidivquote bei vorliegender Lymphangiosis carcinomatosa auf den verschiedenen Wegen liegt zwischen 24,0 und 30,7 %, bei fehlender Lymphangiosis zwischen 4,6 und 13,3 %.

Der Anteil von Rückfällen steigt von 11,5 % bei freier Axilla über 26,0 % bis 1 bis 3 befallenen Lymphknoten auf 45,7 % bei 4 und mehr befallenen Lymphknoten.

Bei Metastaseneinbruch in das axilläre Fett beträgt die Rezidivquote 42,3 % gegenüber 14,0 % ohne dieses Merkmal.

Als günstig erweisen sich Sinushistiozytose (16,7 vs. 28,2 %) und Lymphozytenreichtum (18,6 vs. 37,0 %).

Diabetikerinnen haben in 34,5 % Rezidive gegenüber 20,1 % in der Restgruppe.

Bei familiärer Belastung erhöht sich die Rezidivquote auf 31,6 % versus 20,2 %.

Rund 70,0 % aller erfaßten Frauen haben ihren Tumor selbst getestet.

Der Erfolg der Adjuvanten Chemotherapie zeigt keine Abhängigkeit vom Zeitpunkt des postoperativen Therapiebeginns (ob nach ein, zwei oder vier Wochen).

Bei 11,4 % der Patientinnen kam es zu gravierenden Therapieabweichungen, bei 8,6 % zu einem Abbruch der Zytostase.

Die Normaldosis von 6 Kuren erhielten 81,1 % aller Patientinnen.

Die Häufigkeit der verbreitetsten Nebenwirkungen der Chemotherapie schwankt zwischen 8,0 und 17,0 %. Der Großteil der Frauen blieb nebenwirkungsfrei.

VI. TABELLEN

A) ALLGEMEINE ERGEBNISSE

Tab. A 1

Gruppeneinteilung des Patientenkollektivs

Therapiegruppe	Fallzahl
O	273 (52,8 %)
OC	151 (29,2 %)
OCR	60 (11,6 %)
O _a R	17 (3,3 %)
OR	16 (3,1 %)
TOTAL	517 (100,0 %)

O : Patientinnen, die operiert und lediglich nachkontrolliert wurden

OC : Patientinnen, die nach der Operation Adjuvante Chemotherapie erhielten

OCR : Patientinnen, die nach der Operation mit Adjuvanter Chemotherapie und Bestrahlung behandelt wurden

O_aR : Patientinnen, die auswärts operiert und hier nachbestrahlt wurden

OR : Patientinnen, die hier operiert und hier nachbestrahlt wurden

Tab. A 2

Rezidivquoten der einzelnen Therapiegruppen

Therapiegruppe	Anzahl der Patientinnen		insgesamt
	mit Rezidiv	ohne Rezidiv	
O	30 (11,0 %)	243 (89,0 %)	273
OC	41 (27,2 %)	110 (72,8 %)	151
OCR	26 (43,3 %)	34 (56,7 %)	60
O _a R	7 (41,2 %)	10 (58,8 %)	17
OR	8 (50,0 %)	8 (50,0 %)	16
TOTAL	112 (21,7 %)	405 (78,3 %)	517

Tab. A 3

Rezidivquoten und Beobachtungszeitraum in den einzelnen Gruppen

Therapiegruppe	Rezidivquote	mittlere Beobach- tungszeit (Monate)	"Failure Rate" (% / Monat)
O	11,0 %	33,5	0,33
OC	27,2 %	40,5	0,67
OCR	43,3 %	37,5	1,15
O _a R	41,2 %	48,0	0,86
OR	50,0 %	48,0	1,04
TOTAL	21,7 %	36,5	0,59

Der "Failure-Rate" - Wert gibt an, welcher Prozentsatz der Patientinnen im Durchschnitt pro Monat ein Rezidiv bekommt (nach B. FISHER).

Tab. A 4

Rezidivfreie und Beobachtungszeit

Gruppe	Rezidivfreie in Prozent				
	6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate	36 Monate
O	99,3 % (n=271)	96,0 % (n=264)	92,2 % (n=241)	91,4 % (n=207)	90,1 % (n=121)
OC	98,0 % (n=141)	92,7 % (n=137)	85,2 % (n=124)	81,3 % (n=103)	75,7 % (n= 74)
OCR	96,7 % (n= 59)	85,0 % (n= 52)	66,7 % (n= 44)	65,0 % (n= 40)	55,1 % (n= 27)
O _a R	87,5 % (n= 15)	75,0 % (n= 13)	68,8 % (n= 12)	62,5 % (n= 11)	-
OR	81,3 % (n= 14)	75,0 % (n= 13)	68,8 % (n= 12)	62,5 % (n= 11)	49,2 % (n= 8)
TOTAL	97,8 % (n=500)	92,7 % (n=479)	86,3 % (n=433)	84,1 % (n=372)	79,9 % (n=230)

17 der in dieser Studie erfaßten 517 Patientinnen konnten nicht über den Mindestzeitraum von 6 Monaten nachbeobachtet werden (lost cases).

In den Gruppen OC und OCR steigt die Rezidivquote mit zunehmender Beobachtungszeit schneller an als in Gruppe O (ohne axilläre Metastasen).

Tab. A 5

Zeitpunkt des Rezidiveintritts bei den Rezidivpatientinnen

Gruppe	Rezidiveintritt im				
	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	nach dem 4. Jahr
0	11 (36,6%)	12 (40,0%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)	3 (10,0%)
OC	11 (27,5%)	16 (40,0%)	6 (15,0%)	7 (17,5%)	0
OCR	9 (34,6%)	12 (46,2%)	5 (19,2%)	0	0
O _a R/OR	9 (64,2%)	3 (21,4%)	1 (7,2%)	1 (7,2%)	0
TOTAL	40 (36,4%)	43 (39,1%)	14 (12,7%)	10 (9,1%)	3 (2,7%)

Auffällig ist der frühzeitige Rezidiveintritt in der - allerdings zahlenmäßig kleinen - Bestrahlungsgruppe.

Tab. A 6

Lokalisation des Rezidivs

Gruppe	Rezidive insgesamt	lokoregional		Fernmetastasen	
		Narben-R.	regional	nur Fm	Fm u. lokal
0	30	15 (50,0 %)		15 (50,0 %)	
		13	2	11	4
OC	41	11 (26,8 %)		30 (73,2 %)	
		7	4	24	6
OCR	26	4 (15,4 %)		22 (84,6 %)	
		4	0	14	8
O _a R/OR	15	4 (26,7 %)		11 (73,3 %)	
		3	1	7	4
TOTAL	112	34 (30,4 %)		78 (69,6 %)	
		23	7	56	22

Der Anteil von Fernmetastasen an der Gesamtzahl der Rezidive ist in den axillär metastasierten Gruppen deutlich höher als in Gruppe 0.

Tab. A 7

Abhängigkeit der Rezidivquote von der Lokalisation des Primärtumors

Therapiegruppe	Rezidiv	Lokalisation	
		oben/außen	Restgruppe
O	JA	17 (12,1 %)	13 (9,8 %)
	NEIN	123 (87,9 %)	119 (90,2 %)
	GESAMT	140	132
OC	JA	21 (28,0 %)	20 (27,4 %)
	NEIN	54 (72,0 %)	53 (72,6 %)
	GESAMT	75	73
OCR	JA	13 (37,1 %)	13 (52,0 %)
	NEIN	22 (62,9 %)	12 (58,0 %)
	GESAMT	35	25
O _a R	JA	4 (57,1 %)	1 (16,7 %)
	NEIN	3 (42,9 %)	5 (83,3 %)
	GESAMT	7	6
OR	JA	3 (30,0 %)	5 (83,3 %)
	NEIN	7 (70,0 %)	1 (16,7 %)
	GESAMT	10	6
TOTAL	JA	58 (21,7 %)	52 (21,5 %)
	NEIN	209 (78,3 %)	190 (78,5 %)
	GESAMT	267	242

Häufigkeit der Lokalisation "oben/außen" insgesamt: 52,5 %

Eine signifikante Abhängigkeit der Rezidivquote von der Tumorlokalisation "oben/außen" ist nicht zu erkennen.

Tab. A 8

Abhängigkeit der Rezidivquote von der Tumorgroße

Therapiegruppe	Rezidiv	Tumordurchmesser	
		bis 2,5 cm	2,5 cm und mehr
O	JA	17 (11,1 %)	12 (13,5 %)
	NEIN	136 (88,9 %)	77 (86,5 %)
	GESAMT	153	89
OC	JA	21 (23,9 %)	17 (30,9 %)
	NEIN	67 (76,1 %)	38 (69,1 %)
	GESAMT	88	55
OCR	JA	11 (42,3 %)	15 (48,4 %)
	NEIN	15 (57,7 %)	16 (51,6 %)
	GESAMT	26	31
O _a R	JA	2	5
	NEIN	6	2
	GESAMT	8	7
OR	JA	3	3
	NEIN	6	2
	GESAMT	9	5
TOTAL	JA	54 (19,0 %)	52 (27,8 %)
	NEIN	230 (81,0 %)	135 (72,2 %)
	GESAMT	284	187

Häufigkeit der Tumoren mit 2,5 cm und mehr cm Durchmesser: 39,7 %

In allen Gruppen besteht eine etwas günstigere Prognose für die kleinen Tumoren ($p < 0,05$).

Tab. A 10

Abhängigkeit der Tumorgroße vom histologischen Tumortyp

Therapiegruppe	Tumorgroße	histologischer Tumortyp		
		solid/szirrhöses Karzinom	Ductus- Karzinom	Restgruppe
0	< 2,5 cm	88 (71,5 %)	40 (55,6 %)	25 (53,2 %)
	≥ 2,5 cm	35 (28,5 %)	32 (44,4 %)	22 (46,8 %)
	GESAMT	123	72	47
OC	< 2,5 cm	62 (62,0 %)	16 (57,1 %)	10 (66,7 %)
	≥ 2,5 cm	28 (38,0 %)	12 (42,9 %)	5 (33,3 %)
	GESAMT	100	28	15
OCR	< 2,5 cm	17 (45,9 %)	7 (46,7 %)	2 (40,0 %)
	≥ 2,5 cm	20 (54,1 %)	8 (53,3 %)	3 (60,0 %)
	GESAMT	37	15	5
O _a R	< 2,5 cm	3	3	2
	≥ 2,5 cm	6	1	0
	GESAMT	9	4	2
OR	< 2,5 cm	7	1	1
	≥ 2,5 cm	5	0	0
	GESAMT	13	1	1
TOTAL	< 2,5 cm	117 (59,8 %)	67 (55,8 %)	40 (57,1 %)
	≥ 2,5 cm	104 (40,2 %)	53 (44,2 %)	30 (42,9 %)
	GESAMT	281	120	70

Es besteht nur in Gruppe 0 ein gewisser Hinweis darauf, daß die solid - szirrhösen Karzinome bei der Diagnose im Durchschnitt kleiner sind.

Tab. A 11

Abhängigkeit der Rezidivquote von der Tumorfront

Therapiegruppe	Rezidiv	Tumorfront	
		aufgesplittert	geschlossen
O	JA	24 (12,9 %)	5 (6,3 %)
	NEIN	162 (87,1 %)	74 (93,7 %)
	GESAMT	186	79
OC	JA	33 (25,8 %)	6 (31,6 %)
	NEIN	95 (74,2 %)	13 (68,4 %)
	GESAMT	128	19
OCR	JA	25 (47,2 %)	1 (20,0 %)
	NEIN	28 (52,8 %)	4 (80,0 %)
	GESAMT	53	5
O _a R	JA	7	0
	NEIN	7	1
	GESAMT	14	1
OR	JA	7	0
	NEIN	7	1
	GESAMT	14	1
TOTAL	JA	96 (24,3 %)	12 (11,4 %)
	NEIN	299 (75,7 %)	93 (88,6 %)
	GESAMT	395	105

Häufigkeit einer aufgesplitterten Tumorfront insgesamt: 79,0 %

Eine geschlossene Tumorfront ist prognostisch signifikant günstiger ($p < 0,01$).

Tab. A 12

Abhängigkeit einer aufgesplitterten Tumorfront vom Tumortyp

Therapie- gruppe	aufgesplitterte Front	solid/szirröhöses Karzinom	Tumortyp Ductus- Karzinom	Restgruppe
O	JA	97 (78,2 %)	55 (63,2 %)	34 (63,0 %)
	NEIN	27 (21,8 %)	32 (36,8 %)	20 (37,0 %)
	GESAMT	124	87	54
OC	JA	89 (88,1 %)	25 (86,2 %)	14 (82,4 %)
	NEIN	12 (11,9 %)	4 (13,8 %)	3 (17,6 %)
	GESAMT	101	29	17
OCR	JA	34 (94,4 %)	15 (88,2 %)	4 (80,0 %)
	NEIN	2 (5,6 %)	2 (11,8 %)	1 (20,0 %)
	GESAMT	36	17	5
O _a R	JA	9	3	2
	NEIN	1	0	0
	GESAMT	10	3	2
OR	JA	12	2	0
	NEIN	0	0	1
	GESAMT	12	2	1
TOTAL	JA	241 (85,2 %)	100 (72,5 %)	54 (68,4 %)
	NEIN	42 (14,8 %)	38 (27,5 %)	25 (31,6 %)
	GESAMT	283	138	79

Nur in Gruppe O weisen die solid/szirröhösen Karzinome deutlich häufiger eine aufgesplitterte Front auf als die übrigen Tumoren.

Tab. A 13

Abhängigkeit einer aufgesplitterten Tumorfront vom Alter

Therapiegruppe	aufgesplitterte Front	Lebensalter		
		bis 49	50 bis 59	60 und mehr
O	JA	59 (65,6 %)	48 (72,7 %)	79 (72,5 %)
	NEIN	31 (34,4 %)	18 (27,3 %)	30 (27,5 %)
	GESAMT	90	66	109
OC	JA	50 (90,9 %)	37 (84,1 %)	41 (85,4 %)
	NEIN	5 (9,1 %)	7 (15,9 %)	7 (14,6 %)
	GESAMT	55	44	48
OCR	JA	14 (93,3 %)	24	15 (78,9 %)
	NEIN	1 (6,7 %)	0	4 (21,1 %)
	GESAMT	15	24	19
O _a R	JA	5	4	5
	NEIN	0	0	1
	GESAMT	5	4	6
OR	JA	5	3	6
	NEIN	0	1	0
	GESAMT	5	4	6
TOTAL	JA	133 (78,2 %)	116 (81,7 %)	146 (77,7 %)
	NEIN	37 (21,8 %)	26 (18,3 %)	42 (22,3 %)
	GESAMT	170	142	188

Der Befund einer aufgesplitterten Tumorfront zeigt keine Altersabhängigkeit.

Tab. A 14

Abhängigkeit einer aufgesplitterten Tumorfront von der Tumorgröße

Therapiegruppe	aufgesplitterte Front	Tumorgröße	
		bis 2,5 cm	2,5 cm und mehr
O	JA	114 (76,0 %)	58 (67,4 %)
	NEIN	36 (24,0 %)	28 (32,6 %)
	GESAMT	150	86
OC	JA	75 (88,2 %)	46 (85,2 %)
	NEIN	10 (11,8 %)	8 (14,8 %)
	GESAMT	85	54
OCR	JA	23 (88,5 %)	27 (93,1 %)
	NEIN	3 (11,5 %)	2 (6,9 %)
	GESAMT	26	29
O _a R	JA	6	7
	NEIN	1	0
	GESAMT	7	7
OR	JA	8	4
	NEIN	1	0
	GESAMT	9	4
TOTAL	JA	226 (81,6 %)	142 (78,9 %)
	NEIN	51 (18,4 %)	38 (21,1 %)
	GESAMT	277	180

Die aufgesplitterte Tumorfront läßt keine Abhängigkeit von der Tumorgröße erkennen.

Tab. A 15

Abhängigkeit einer aufgesplitterten Tumorfront von der axillären Metastasierung

Therapie- gruppe	aufgesplitterte Front	Anzahl der axillären Metastasen		
		keine	1 bis 3	4 und mehr
O	JA	174 (69,9 %)	7 (70,0 %)	2
	NEIN	75 (30,1 %)	3 (30,0 %)	0
	GESAMT	249	10	2
OC	JA	21 (84,0 %)	72 (87,8 %)	32 (88,8 %)
	NEIN	4 (16,0 %)	10 (12,2 %)	4 (11,2 %)
	GESAMT	25	82	36
OCR	JA	1	16 (94,1 %)	35 (92,1 %)
	NEIN	0	1 (5,9 %)	3 (7,9 %)
	GESAMT	1	17	38
O _a R	JA	5	3	0
	NEIN	1	0	0
	GESAMT	6	3	0
OR	JA	4	7	3
	NEIN	1	0	0
	GESAMT	5	7	3
TOTAL	JA	205 (71,7 %)	105 (88,2 %)	72 (91,1 %)
	NEIN	81 (28,3 %)	14 (11,8 %)	7 (8,9 %)
	GESAMT	286	119	79

Bei bereits vorliegenden axillären Metastasen ist die Tumorfront hochsignifikant häufiger aufgesplittert ($p < 0,001$).

Tab. A 16

Abhängigkeit der Rezidivquote vom Veneneinbruch

Therapiegruppe	Rezidiv	Veneneinbruch	
		JA	NEIN
O	JA	20 (14,9 %)	8 (6,5 %)
	NEIN	114 (85,1 %)	115 (93,5 %)
	GESAMT	134	123
OC	JA	36 (31,9 %)	2 (7,4 %)
	NEIN	77 (68,1 %)	25 (92,6 %)
	GESAMT	113	27
OCR	JA	25 (47,1 %)	1 (20,0 %)
	NEIN	28 (52,9 %)	4 (80,0 %)
	GESAMT	53	5
O _a R	JA	1	0
	NEIN	0	0
	GESAMT	1	0
OR	JA	5	1
	NEIN	6	2
	GESAMT	11	3
TOTAL	JA	87 (27,9 %)	12 (7,6 %)
	NEIN	225 (72,1 %)	146 (92,4 %)
	GESAMT	312	158

Häufigkeit des Veneneinbruchs insgesamt: 66,4 %

Veneneinbruch erhöht die Rezidivquote hochsignifikant ($p < 0,001$).

Tab. A 17

Abhängigkeit des Veneneinbruchs vom histologischen Tumortyp

Therapie- gruppe	Venen- einbruch	histologischer Tumortyp		
		solid/szirröhöses Karzinom	Ductus- Karzinom	Restgruppe
O	JA	86 (70,5 %)	30 (36,1 %)	18 (34,6 %)
	NEIN	36 (29,5 %)	53 (63,9 %)	34 (65,4 %)
	GESAMT	122	83	52
OC	JA	80 (81,6 %)	23 (92,0 %)	10 (58,8 %)
	NEIN	18 (18,4 %)	2 (8,0 %)	7 (41,2 %)
	GESAMT	98	25	17
OCR	JA	35 (97,2 %)	14 (82,4 %)	4 (80,0 %)
	NEIN	1 (2,8 %)	3 (17,6 %)	1 (20,0 %)
	GESAMT	36	17	5
O _a R	JA	1	0	0
	NEIN	0	0	0
	GESAMT	1	0	0
OR	JA	11	0	0
	NEIN	0	2	1
	GESAMT	11	2	1
TOTAL	JA	213 (79,5 %)	67 (52,8 %)	32 (42,7 %)
	NEIN	55 (20,5 %)	60 (47,2 %)	43 (57,3 %)
	GESAMT	268	127	75

Insgesamt ist Veneneinbruch beim solid/szirröhösen Karzinom hochsignifikant häufiger (ausgenommen hiervon Gruppe OC).

Tab. A 18

Abhängigkeit der Rezidivquote von der paraductalen Lymphangiosis
carcinomatosa

Therapiegruppe	Rezidiv	paraductale Lymphangiosis carcinomatosa	
		JA	NEIN
O	JA	25 (12,4 %)	3 (5,0 %)
	NEIN	176 (87,6 %)	57 (95,0 %)
	GESAMT	201	60
OC	JA	39 (28,5 %)	0
	NEIN	98 (71,5 %)	7
	GESAMT	137	7
OCR	JA	25 (43,9 %)	1
	NEIN	32 (56,1 %)	0
	GESAMT	57	1
O _a R	JA	4	0
	NEIN	1	0
	GESAMT	5	0
OR	JA	6	0
	NEIN	6	2
	GESAMT	12	2
TOTAL	JA	99 (24,0 %)	4 (5,7 %)
	NEIN	313 (76,0 %)	66 (94,3 %)
	GESAMT	412	70

Häufigkeit der paraductalen Lymphangiosis insgesamt: 85,5 %

Die Rezidivquote ist hochsignifikant erhöht bei vorliegender paraductaler Lymphangiosis carcinomatosa.

Tab. A 19

Abhängigkeit der Rezidivquote von der paravasalen Lymphangiosis
carcinomatosa

Therapiegruppe	Rezidiv	paravasale Lymphangiosis carcinomatosa	
		JA	NEIN
O	JA	24 (14,1 %)	4 (4,4 %)
	NEIN	146 (85,9 %)	86 (95,6 %)
	GESAMT	170	90
OC	JA	38 (29,2 %)	0
	NEIN	92 (70,8 %)	13
	GESAMT	130	13
OCR	JA	25 (45,5 %)	1 (33,3 %)
	NEIN	30 (54,5 %)	2 (66,7 %)
	GESAMT	55	3
O _a R	JA	4	0
	NEIN	1	0
	GESAMT	5	0
OR	JA	6	0
	NEIN	6	2
	GESAMT	12	2
TOTAL	JA	97 (26,1 %)	5 (4,6 %)
	NEIN	275 (73,9 %)	103 (95,4 %)
	GESAMT	372	108

Häufigkeit der paravasalen Lymphangiosis insgesamt: 77,5 %

Auch die paravasale Lymphangiosis carcinomatosa ist ein hochsignifikantes Risikokriterium.

Tab. A 20

Abhängigkeit der Rezidivquote von der perineuralen Lymphangiosis
carcinomatosa

Therapiegruppe	Rezidiv	perineurale Lymphangiosis carcinomatosa	
		JA	NEIN
O	JA	13 (17,8 %)	10 (6,8 %)
	NEIN	60 (82,2 %)	138 (93,2 %)
	GESAMT	73	148
OC	JA	21 (29,6 %)	7 (19,4 %)
	NEIN	50 (70,4 %)	29 (80,6 %)
	GESAMT	71	36
OCR	JA	17 (45,9 %)	8 (53,3 %)
	NEIN	20 (54,1 %)	7 (46,7 %)
	GESAMT	37	15
O _a R	JA	4	0
	NEIN	1	0
	GESAMT	5	0
OR	JA	4	2
	NEIN	2	2
	GESAMT	6	4
TOTAL	JA	59 (30,7 %)	27 (13,3 %)
	NEIN	133 (69,3 %)	176 (86,7 %)
	GESAMT	192	203

Häufigkeit der perineuralen Lymphangiosis insgesamt: 48,6 %

Die Prognose ist bei fehlender perineuraler Lymphangiosis carcinoma-
tosa hochsignifikant günstiger.

Tab. A 21

Abhängigkeit der Rezidivquote von der axillären Metastasierung

Therapiegruppe	Rezidiv	Axilläre Metastasen		
		keine	1 bis 3	4 und mehr
O	JA	26 (10,1 %)	1 (10,0 %)	2
	NEIN	231 (89,9 %)	9 (90,0 %)	0
	GESAMT	257	10	2
OC	JA	2 (7,7 %)	20 (23,5 %)	18 (50,0 %)
	NEIN	24 (92,3 %)	65 (76,5 %)	18 (50,0 %)
	GESAMT	26	85	36
OCR	JA	1	7 (41,2 %)	15 (37,5 %)
	NEIN	0	10 (58,8 %)	25 (62,5 %)
	GESAMT	1	17	40
O _a R	JA	2	2	0
	NEIN	4	2	0
	GESAMT	6	4	0
OR	JA	3	2	2
	NEIN	2	5	1
	GESAMT	5	7	3
TOTAL	JA	34 (11,5 %)	32 (26,0 %)	37 (45,7 %)
	NEIN	261 (88,5 %)	91 (74,0 %)	44 (54,3 %)
	GESAMT	295	123	81

Häufigkeit der einzelnen Formen insgesamt: keine Metastasen 59,1 %
1-3 Metastasen 24,6 %
4 und mehr Metastasen 16,3 %

Die Gruppe OC zeigt einen hochsignifikanten Anstieg der Rezidivquote mit zunehmender axillärer Metastasierung. In der Gruppe OCR läßt sich zwischen den Fällen mit schwächer und stärker ausgeprägtem axillären Befall hinsichtlich der Prognose kein Unterschied erkennen.

Tab. A 22

Abhängigkeit der axillären Metastasierung vom histologischen Tumortyp

Therapie- gruppe	axilläre Metastasen	histologischer Tumortyp		Restgruppe
		solid/szirrhistöses Karzinom	Ductus- Karzinom	
O	KEINE	117 (92,1 %)	88 (100 %)	52 (96,3 %)
	1 bis 3	8 (6,3 %)	0	2 (3,7 %)
	4 und mehr	2 (1,6 %)	0	0
OC	KEINE	13 (13,2 %)	8 (26,7 %)	5 (27,8 %)
	1 bis 3	54 (54,5 %)	21 (70,0 %)	10 (55,6 %)
	4 und mehr	32 (32,3 %)	1 (3,3 %)	3 (16,6 %)
OCR	KEINE	1 (2,6 %)	0	0
	1 bis 3	13 (34,2 %)	3 (20,0 %)	1 (20,0 %)
	4 und mehr	24 (63,2 %)	12 (80,0 %)	4 (80,0 %)
O _a R	KEINE	3	2	1
	1 bis 3	3	1	0
	4 und mehr	0	0	0
OR	KEINE	2	2	1
	1 bis 3	7	0	0
	4 und mehr	3	0	0
TOTAL	KEINE	136 (48,2 %)	100 (72,5 %)	59 (74,7 %)
	1 bis 3	85 (30,1 %)	25 (18,1 %)	13 (16,5 %)
	4 und mehr	61 (21,7 %)	13 (9,4 %)	7 (8,8 %)
	GESAMT	282	138	79

Insgesamt zeigen die solid/szirrhistösen Karzinome deutlich häufiger axilläre Metastasen als die übrigen Tumoren.

Tab. A 23

Axilläre Metastasierung - Rezidivquote - histologischer Tumortyp

axilläre Metastasen	Rezidiv	histologischer Tumortyp		
		solid/szirrhöses Karzinom	Ductus- Karzinom	Restgruppe
KEINE	JA	21 (15,4 %)	7 (7,0 %)	6 (10,2 %)
	NEIN	115 (84,6 %)	93 (93,0 %)	53 (89,8 %)
	GESAMT	136	100	59
1 bis 3	JA	25 (29,4 %)	7 (28,0 %)	3 (23,1 %)
	NEIN	60 (70,6 %)	18 (72,0 %)	10 (76,9 %)
	GESAMT	85	25	13
4 und mehr	JA	33 (54,1 %)	4 (30,8 %)	0
	NEIN	28 (45,9 %)	9 (69,2 %)	7
	GESAMT	61	13	7
TOTAL	JA	79 (28,0 %)	18 (13,0 %)	9 (11,4 %)
	NEIN	203 (72,0 %)	120 (87,0 %)	70 (88,6 %)
	GESAMT	282	138	79

Für alle Tumortypen ergibt sich bei zunehmender axillärer Metastasierung ein Anstieg der Rezidivquote.

Tab. A 24

Abhängigkeit der Rezidivquote vom axillären Tumoreinbruch

Therapiegruppe	Rezidiv	axillärer Tumoreinbruch	
		JA	NEIN
O	JA	4 (50,0 %)	26 (9,9 %)
	NEIN	4 (50,0 %)	236 (90,1 %)
	GESAMT	8	262
OC	JA	25 (39,1 %)	16 (18,6 %)
	NEIN	39 (60,9 %)	70 (81,4 %)
	GESAMT	64	86
OCR	JA	21 (42,9 %)	5 (45,5 %)
	NEIN	28 (57,1 %)	6 (54,5 %)
	GESAMT	49	11
O _a R	JA	1	2
	NEIN	0	4
	GESAMT	1	6
OR	JA	4	3
	NEIN	4	4
	GESAMT	8	7
TOTAL	JA	55 (42,3 %)	52 (14,0 %)
	NEIN	75 (57,5 %)	320 (86,0 %)
	GESAMT	130	372

Häufigkeit des axillären Tumoreinbruchs insgesamt: 25,9 %

Der Tumoreinbruch in das axilläre Fettgewebe ist ein hochsignifikanter Risikofaktor ($p < 0,001$).

Tab. A 25

Abhängigkeit des Fetteinbruchs von der axillären Metastasierung

Therapiegruppe	Fetteinbruch	Zahl der axillären Metastasen	
		1 bis 3	4 und mehr
O	JA	6 (60,0 %)	2
	NEIN	4 (40,0 %)	0
	GESAMT	10	2
OC	JA	32 (38,1 %)	32 (91,4 %)
	NEIN	52 (61,9 %)	3 (8,6 %)
	GESAMT	84	35
OCR	JA	13 (81,3 %)	36 (92,3 %)
	NEIN	3 (18,7 %)	3 (7,7 %)
	GESAMT	16	39
O _a R	JA	1	0
	NEIN	3	0
	GESAMT	4	0
OR	JA	5	3
	NEIN	2	0
	GESAMT	7	3
TOTAL	JA	57 (47,1 %)	73 (92,4 %)
	NEIN	64 (52,9 %)	6 (7,6 %)
	GESAMT	121	79

Der Einbruch in das perinoduläre Fettgewebe der Axilla ist stark abhängig von der axillären Metastasierung.

Tab. A 26

Abhängigkeit der Rezidivquote von der Sinushistiozytose

Therapiegruppe	Rezidiv	Sinushistiozytose	
		JA	Nein
O	JA	16 (9,9 %)	13 (14,8 %)
	NEIN	146 (90,1 %)	75 (85,2 %)
	GESAMT	162	88
OC	JA	16 (21,9 %)	25 (34,2 %)
	NEIN	57 (78,1 %)	48 (65,8 %)
	GESAMT	73	73
OCR	JA	6 (37,5 %)	19 (46,3 %)
	NEIN	10 (62,5 %)	22 (53,7 %)
	GESAMT	16	41
O _a R	JA	0	1
	NEIN	0	0
	GESAMT	0	1
OR	JA	5	1
	NEIN	3	5
	GESAMT	8	6
TOTAL	JA	43 (16,7 %)	59 (28,2 %)
	NEIN	216 (83,3 %)	150 (71,8 %)
	GESAMT	259	209

Häufigkeit der Sinushistiozytose insgesamt: 55,3 %

Bei vorliegender Sinushistiozytose ist die Rezidivquote in allen Gruppen signifikant niedriger ($p < 0,01$).

Tab. A 27

Abhängigkeit der Rezidivquote vom Lymphozytenreichtum

Therapiegruppe	Rezidiv	Lymphozytenreichtum	
		JA	NEIN
O	JA	23 (10,5 %)	5 (17,2 %)
	NEIN	197 (89,5 %)	24 (82,8 %)
	GESAMT	220	29
OC	JA	30 (24,4 %)	11 (47,8 %)
	NEIN	93 (75,6 %)	12 (52,2 %)
	GESAMT	123	23
OCR	JA	15 (40,5 %)	10 (50,0 %)
	NEIN	22 (59,5 %)	10 (50,0 %)
	GESAMT	37	20
O _a R	JA	0	0
	NEIN	0	0
	GESAMT	0	0
OR	JA	5	1
	NEIN	8	0
	GESAMT	13	1
TOTAL	JA	73 (18,6 %)	27 (37,0 %)
	NEIN	320 (81,4 %)	46 (63,0 %)
	GESAMT	393	73

Häufigkeit des Lymphozytenreichtums insgesamt: 84,3 %

Lymphozytenreichtum der axillären Lymphknoten verbessert die Prognose signifikant ($p < 0,01$).

Tab. A 28

Abhängigkeit der Rezidivquote von der Ausbildung von Keimzentren

Therapiegruppe	Rezidiv	Keimzentren	
		JA	NEIN
O	JA	10 (11,9 %)	18 (10,9 %)
	NEIN	74 (88,1 %)	147 (89,1 %)
	GESAMT	84	165
OC	JA	10 (23,3 %)	31 (30,1 %)
	NEIN	33 (76,7 %)	72 (69,9 %)
	GESAMT	43	103
OCR	JA	6 (35,3 %)	19 (47,5 %)
	NEIN	11 (64,7 %)	21 (52,5 %)
	GESAMT	17	40
O _a R	JA	0	0
	NEIN	0	0
	GESAMT	0	0
OR	JA	3	3
	NEIN	1	7
	GESAMT	4	10
TOTAL	JA	29 (19,6 %)	71 (22,3 %)
	NEIN	119 (80,4 %)	247 (77,7 %)
	GESAMT	148	318

Häufigkeit von Keimzentren insgesamt: 31,8 %

Nur in den Gruppen OC und OCR ergibt sich ein Hinweis darauf, daß die Ausbildung von Keimzentren in den axillären Lymphknoten die Prognose verbessert.

Tab. A 29

Abhängigkeit der Rezidivquote von der Lymphozytenverfettung, -fibrose

Therapiegruppe	Rezidiv	Verfettung und/oder Fibrose	
		JA	NEIN
O	JA	21 (13,0 %)	7 (8,0 %)
	NEIN	141 (87,0 %)	80 (92,0 %)
	GESAMT	162	87
OC	JA	32 (30,2 %)	9 (23,1 %)
	NEIN	74 (69,8 %)	30 (76,9 %)
	GESAMT	106	39
OCR	JA	17 (51,5 %)	7 (30,4 %)
	NEIN	16 (48,5 %)	16 (69,6 %)
	GESAMT	33	23
O _a R	JA	0	0
	NEIN	0	0
	GESAMT	0	0
OR	JA	4	2
	NEIN	5	3
	GESAMT	9	5
TOTAL	JA	74 (23,9 %)	25 (16,2 %)
	NEIN	236 (76,1 %)	129 (83,8 %)
	GESAMT	310	154

Häufigkeit der Lymphknotenverfettung, -fibrose: 66,8 %

Durch Verfettung oder Fibrose der Lymphknoten wird die Prognose nicht signifikant verschlechtert.

Tab. A 30

Abhängigkeit der Rezidivquote von der peritumorösen Entzündung

Therapiegruppe	Rezidiv	peritumoröse Entzündung	
		JA	NEIN
O	JA	15 (13,8 %)	14 (9,0 %)
	NEIN	94 (86,2 %)	141 (91,0 %)
	GESAMT	109	155
OC	JA	22 (27,8 %)	17 (25,8 %)
	NEIN	57 (72,2 %)	49 (74,2 %)
	GESAMT	79	66
OCR	JA	14 (45,2 %)	12 (44,4 %)
	NEIN	17 (54,8 %)	15 (55,6 %)
	GESAMT	31	27
O _a R	JA	1	1
	NEIN	0	0
	GESAMT	1	1
OR	JA	5	1
	NEIN	2	6
	GESAMT	7	7
TOTAL	JA	57 (25,1 %)	45 (17,6 %)
	NEIN	170 (74,9 %)	211 (82,4 %)
	GESAMT	227	256

Häufigkeit der peritumorösen Entzündung insgesamt: 47,0 %

Nur in Gruppe O zeigt sich eine statistisch auffällige Erhöhung der Rezidivquote bei vorliegender peritumoröser Entzündung.

Tab. A 31

Abhängigkeit der peritumorösen Entzündung vom histologischen Tumortyp

Therapie- gruppe	Entzündung	histologischer Tumortyp		Restgruppe
		solid/szirrhöses Karzinom	Ductus- Karzinom	
O	JA	46 (37,1 %)	46 (53,2 %)	17 (31,5 %)
	NEIN	78 (62,9 %)	40 (46,5 %)	37 (68,5 %)
	GESAMT	124	86	54
OC	JA	58 (57,4 %)	18 (66,7 %)	3 (17,6 %)
	NEIN	43 (42,6 %)	9 (33,3 %)	14 (82,4 %)
	GESAMT	101	27	17
OCR	JA	21 (58,3 %)	9 (52,9 %)	1 (20,0 %)
	NEIN	15 (41,7 %)	8 (47,1 %)	4 (80,0 %)
	GESAMT	36	17	5
O _a R	JA	1	0	0
	NEIN	1	0	0
	GESAMT	2	0	0
OR	JA	6	1	0
	NEIN	5	1	1
	GESAMT	11	2	1
TOTAL	JA	132 (48,2 %)	74 (56,1 %)	21 (27,3 %)
	NEIN	142 (51,8 %)	58 (43,9 %)	56 (72,7 %)
	GESAMT	274	132	77

Es ergibt sich kein statistischer Zusammenhang zwischen peritumoröser Entzündung und histologischem Tumortyp.

Tab. A 32

Abhängigkeit der peritumorösen Entzündung von der Tumorgroße

Therapiegruppe	Entzündung	Tumordurchmesser	
		bis 2,5 cm	2,5 cm und mehr
O	JA	59 (39,9 %)	35 (40,2 %)
	NEIN	89 (60,1 %)	52 (59,8 %)
	GESAMT	148	87
OC	JA	42 (50,6 %)	32 (59,3 %)
	NEIN	41 (49,4 %)	22 (40,7 %)
	GESAMT	83	54
OCR	JA	15 (57,7 %)	14 (48,3 %)
	NEIN	11 (42,3 %)	15 (51,7 %)
	GESAMT	26	29
O _a R	JA	0	1
	NEIN	0	1
	GESAMT	0	2
OR	JA	4	2
	NEIN	4	2
	GESAMT	8	4
TOTAL	JA	120 (45,3 %)	84 (47,7 %)
	NEIN	145 (54,7 %)	92 (52,3 %)
	GESAMT	265	176

Bei großen und kleinen Tumoren liegt in etwa der Hälfte der Fälle eine peritumoröse Entzündung vor.

Tab. A 33

Abhängigkeit der Rezidivquote vom Menopausenstatus

Therapiegruppe	Rezidiv	Menopause	
		NEIN	JA
O	JA	22 (12,6 %)	8 (8,1 %)
	NEIN	152 (87,4 %)	91 (91,9 %)
	GESAMT	174	99
OC	JA	29 (33,0 %)	12 (19,0 %)
	NEIN	59 (67,0 %)	51 (81,0 %)
	GESAMT	88	63
OCR	JA	17 (44,7 %)	9 (40,9 %)
	NEIN	21 (55,3 %)	13 (59,1 %)
	GESAMT	38	22
O _a R	JA	3	4
	NEIN	5	5
	GESAMT	8	9
OR	JA	5	3
	NEIN	6	2
	GESAMT	11	5
TOTAL	JA	76 (23,8 %)	36 (18,2 %)
	NEIN	243 (76,2 %)	162 (81,8 %)
	GESAMT	319	198

Häufigkeit nach dem Menopausenstatus insgesamt: prae Menopause 38,3 %
post Menopause 61,7 %

Es ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Menopausenstatus und Rezidivquote.

Tab. A 34

Abhängigkeit der Rezidivquote vom Alter

Therapiegruppe	Rezidiv	Alter (Jahre)		
		bis 49	50 bis 59	60 und mehr
O	JA	8 (8,5 %)	7 (10,6 %)	15 (13,3 %)
	NEIN	86 (91,5 %)	59 (89,4 %)	98 (86,7 %)
	GESAMT	94	66	113
OC	JA	13 (22,8 %)	12 (26,1 %)	16 (33,3 %)
	NEIN	44 (77,2 %)	34 (73,9 %)	32 (66,7 %)
	GESAMT	57	46	48
OCR	JA	6 (35,3 %)	12 (50,0 %)	8 (42,1 %)
	NEIN	11 (64,7 %)	12 (50,0 %)	11 (57,9 %)
	GESAMT	17	24	19
O _a R	JA	4	1	2
	NEIN	5	3	2
	GESAMT	9	4	4
OR	JA	3	2	3
	NEIN	2	2	4
	GESAMT	5	4	7
TOTAL	JA	34 (18,7 %)	34 (23,6 %)	44 (23,0 %)
	NEIN	148 (81,3 %)	110 (76,4 %)	147 (77,0 %)
	GESAMT	182	144	191

Häufigkeit der einzelnen Altersgruppen insgesamt: bis 49	35,2 %
50 bis 59	27,9 %
60 und mehr	36,9 %

Keine der betrachteten Altersgruppen weist eine signifikant erhöhte Rezidivquote auf.

Tab. A 35

Abhängigkeit des histologischen Tumortyps vom Lebensalter

Therapiegruppe	Tumortyp	Lebensalter (Jahre)		
		bis 49	50 bis 59	60 und mehr
O	SOLID	30 (31,9 %)	35 (53,0 %)	66 (58,4 %)
	DUCTUS	39 (41,5 %)	22 (33,3 %)	27 (23,9 %)
	REST	25 (26,6 %)	9 (13,7 %)	20 (17,7 %)
	GESAMT	94	66	113
OC	SOLID	31 (54,4 %)	35 (76,1 %)	37 (77,1 %)
	DUCTUS	20 (35,1 %)	5 (10,9 %)	5 (10,4 %)
	REST	6 (10,5 %)	6 (13,0 %)	6 (12,5 %)
	GESAMT	57	46	48
OCR	SOLID	10 (58,8 %)	18 (75,0 %)	10 (52,6 %)
	DUCTUS	5 (29,4 %)	5 (20,8 %)	7 (36,8 %)
	REST	2 (11,8 %)	1 (4,2 %)	2 (10,6 %)
	GESAMT	17	24	19
O _a R	SOLID	2	5	4
	DUCTUS	2	0	2
	REST	2	0	0
	GESAMT	6	5	6
OR	SOLID	3	3	7
	DUCTUS	2	0	0
	REST	0	1	0
	GESAMT	5	4	7
TOTAL	SOLID	76 (42,5 %)	96 (66,2 %)	124 (64,2 %)
	DUCTUS	68 (38,0 %)	32 (22,1 %)	41 (21,2 %)
	REST	35 (19,5 %)	17 (11,7 %)	28 (14,6 %)
	GESAMT	179	145	193

SOLID = solid/szirrhöses Karzinom

Das prognostisch ungünstige solid/szirrhöse Karzinom ist in der Gruppe der Frauen unter 50 Jahre deutlich seltener.

Tab. A 36

Abhängigkeit der Tumorgröße vom Alter

Therapiegruppe	Tumorgröße	Lebensalter (Jahre)		
		bis 49	50 bis 59	60 und mehr
0	< 2,5 cm	45 (54,2 %)	36 (63,2 %)	72 (70,6 %)
	≥ 2,5 cm	38 (45,8 %)	21 (36,8 %)	30 (29,4 %)
	GESAMT	83	57	102
OC	< 2,5 cm	36 (67,9 %)	27 (61,4 %)	25 (54,3 %)
	≥ 2,5 cm	17 (32,1 %)	17 (38,6 %)	21 (45,7 %)
	GESAMT	53	44	46
OCR	< 2,5 cm	7 (43,8 %)	12 (52,2 %)	7 (38,9 %)
	≥ 2,5 cm	9 (56,2 %)	11 (47,8 %)	11 (61,1 %)
	GESAMT	16	23	18
O _a R	< 2,5 cm	3	1	4
	≥ 2,5 cm	3	3	1
	GESAMT	6	4	5
OR	< 2,5 cm	3	3	3
	≥ 2,5 cm	0	1	4
	GESAMT	3	4	7
TOTAL	< 2,5 cm	94 (58,4 %)	79 (59,8 %)	111 (62,4 %)
	≥ 2,5 cm	67 (41,6 %)	53 (40,2 %)	67 (37,6 %)
	GESAMT	161	132	178

Die verschiedenen Altersgruppen zeigen keine Unterschiede in Bezug auf die Verteilung der Tumorgröße.

Tab. A 37

Abhängigkeit der axillären Metastasierung vom Lebensalter

Therapiegruppe	axilläre Metastasen	Lebensalter (Jahre)		
		bis 49	50 bis 59	60 und mehr
O	KEINE	91 (97,8 %)	65 (98,5 %)	101 (91,8 %)
	1 bis 3	2 (2,2 %)	1 (1,5 %)	7 (6,4 %)
	4 und mehr	0	0	2 (1,8 %)
OC	KEINE	13 (23,2 %)	6 (13,4 %)	7 (15,3 %)
	1 bis 3	35 (62,5 %)	25 (55,5 %)	25 (54,3 %)
	4 und mehr	8 (14,3 %)	14 (31,1 %)	14 (30,4 %)
OCR	KEINE	1 (5,9 %)	0	0
	1 bis 3	4 (23,5 %)	6 (25,0 %)	7 (41,2 %)
	4 und mehr	12 (70,6 %)	18 (75,0 %)	10 (58,8 %)
O _a R	KEINE	2	1	3
	1 bis 3	1	1	2
	4 und mehr	0	0	0
OR	KEINE	4	1	0
	1 bis 3	1	1	5
	4 und mehr	0	2	1
TOTAL	KEINE	111 (63,8 %)	73 (51,8 %)	111 (60,3 %)
	1 bis 3	43 (24,7 %)	34 (24,1 %)	46 (25,0 %)
	4 und mehr	20 (11,5 %)	34 (24,1 %)	27 (14,7 %)
	GESAMT	174	141	184

Eine Häufung axillärer Metastasierung in einer bestimmten Altersgruppe läßt sich nicht feststellen.

Tab. A 38

Rezidivquote - Lebensalter - Tumorgroße

Therapie- gruppe	Rezidiv	bis 59 Jahre		60 Jahre und mehr	
		bis 2,5 cm	≥ 2,5 cm	bis 2,5 cm	≥ 2,5 cm
Q	JA	8 (9,9 %)	6 (10,2 %)	9 (12,5 %)	6 (20,0 %)
	NEIN	73 (90,1 %)	53 (89,8 %)	63 (87,5 %)	24 (80,0 %)
	GESAMT	81	59	72	30
OC	JA	14 (22,2 %)	9 (26,5 %)	7 (28,0 %)	8 (38,1 %)
	NEIN	49 (77,8 %)	25 (73,5 %)	18 (72,0 %)	13 (61,9 %)
	GESAMT	63	34	25	21
OCR	JA	8 (42,1 %)	10 (50,0 %)	3 (42,9 %)	5 (45,5 %)
	NEIN	11 (57,9 %)	10 (50,0 %)	4 (57,1 %)	6 (54,5 %)
	GESAMT	19	20	7	11
S ₃	JA	0	5	2	0
	NEIN	4	1	2	1
	GESAMT	4	6	4	1
OR	JA	2	1	1	2
	NEIN	4	0	2	2
	GESAMT	6	1	3	4
TOTAL	JA	32 (18,5 %)	31 (25,8 %)	22 (19,8 %)	21 (31,3 %)
	NEIN	141 (81,5 %)	89 (74,2 %)	89 (80,2 %)	46 (68,8 %)
	GESAMT	173	120	111	67

Die Rezidivquote der älteren Patientinnen ist sowohl bei kleinen als auch bei großen Tumoren leicht erhöht, jedoch ohne Signifikanz.

Tab. A 39

Abhängigkeit der Tumorselbsttastung vom Lebensalter

Therapiegruppe	Tumor selbst getastet	Lebensalter		
		bis 49	50 bis 59	60 und mehr
O	JA	53 (58,2 %)	40 (61,5 %)	73 (65,2 %)
	NEIN	38 (41,8 %)	25 (38,5 %)	39 (34,8 %)
	GESAMT	91	65	112
OC	JA	47 (82,5 %)	35 (76,1 %)	40 (83,3 %)
	NEIN	10 (17,5 %)	11 (23,9 %)	8 (16,7 %)
	GESAMT	57	46	48
OCR	JA	12 (70,6 %)	19 (79,2 %)	16 (84,2 %)
	NEIN	5 (29,4 %)	5 (20,8 %)	3 (15,8 %)
	GESAMT	17	24	19
O _a R	JA	3	2	4
	NEIN	1	1	1
	GESAMT	4	3	5
OR	JA	5	2	5
	NEIN	0	2	2
	GESAMT	5	4	7
TOTAL	JA	120 (69,0 %)	98 (69,0 %)	138 (72,3 %)
	NEIN	54 (31,0 %)	44 (31,0 %)	53 (27,7 %)
	GESAMT	174	142	191

Die Tumorselbsttastung zeigt keine Altersabhängigkeit.

Tab. A 40

Abhängigkeit der Tumorgröße von der Selbsttastung

Therapiegruppe	Tumorgröße	Tumor selbst getastet	
		JA	NEIN
0	< 2,5 cm	102 (66,2 %)	50 (58,1 %)
	≥ 2,5 cm	52 (33,8 %)	36 (41,9 %)
	GESAMT	154	86
OC	< 2,5 cm	68 (64,8 %)	20 (71,4 %)
	≥ 2,5 cm	47 (35,2 %)	8 (28,6 %)
	GESAMT	115	28
OCR	< 2,5 cm	21 (44,7 %)	5 (50,0 %)
	≥ 2,5 cm	26 (55,3 %)	5 (50,0 %)
	GESAMT	47	10
O _a R	< 2,5 cm	4	0
	≥ 2,5 cm	3	3
	GESAMT	7	3
OR	< 2,5 cm	8	1
	≥ 2,5 cm	2	3
	GESAMT	10	4
TOTAL	< 2,5 cm	203 (61,0 %)	76 (58,0 %)
	≥ 2,5 cm	130 (39,0 %)	55 (42,0 %)
	GESAMT	333	131

Häufigkeit der Selbsttastung insgesamt: 70,2 %

Eine Abhängigkeit der Tumorgröße von der Selbsttastung liegt nicht vor.

Tab. A 41

Abhängigkeit der Rezidivquote von der "Pilleneinnahme irgendwann"

Therapiegruppe	Rezidiv	Pilleneinnahme	
		JA	NEIN
O	JA	3 (7,1 %)	21 (10,0 %)
	NEIN	39 (92,9 %)	190 (90,0 %)
	GESAMT	42	211
OC	JA	3 (8,8 %)	33 (31,4 %)
	NEIN	31 (91,2 %)	72 (68,6 %)
	GESAMT	34	105
OCR	JA	4 (36,4 %)	22 (44,9 %)
	NEIN	7 (63,6 %)	27 (55,1 %)
	GESAMT	11	49
O _a R	JA	1	4
	NEIN	3	5
	GESAMT	4	9
OR	JA	2	6
	NEIN	1	4
	GESAMT	3	10
TOTAL	JA	13 (13,8 %)	86 (22,4 %)
	NEIN	81 (86,2 %)	298 (77,6 %)
	GESAMT	94	384

Häufigkeit der Pilleneinnahme insgesamt: 19,7 %

Die Rezidivquote ist bei Einnahme von Ovulationshemmern "irgendwann" leicht vermindert (ohne Signifikanz).

Tab. A 42

Abhängigkeit der Tumorgroße von der "Pilleneinnahme irgendwann"

Therapiegruppe	Tumorgroße	Pilleneinnahme	
		JA	NEIN
O	< 2,5 cm	24 (64,9 %)	121 (64,7 %)
	≥ 2,5 cm	13 (35,1 %)	66 (35,3 %)
	GESAMT	37	187
OC	< 2,5 cm	22 (71,0 %)	60 (59,4 %)
	≥ 2,5 cm	9 (29,0 %)	41 (40,6 %)
	GESAMT	31	101
OCR	< 2,5 cm	6 (54,5 %)	20 (43,5 %)
	≥ 2,5 cm	5 (45,5 %)	26 (56,5 %)
	GESAMT	11	46
O _a R	< 2,5 cm	2	4
	≥ 2,5 cm	1	4
	GESAMT	3	8
OR	< 2,5 cm	1	6
	≥ 2,5 cm	0	4
	GESAMT	1	10
TOTAL	< 2,5 cm	53 (63,9 %)	211 (59,9 %)
	≥ 2,5 cm	28 (36,1 %)	141 (40,1 %)
	GESAMT	81	352

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorgroße und der Einnahme von Ovulationshemmern ist nicht erkennbar.

Tab. A 43

Abhängigkeit der Rezidivquote von einem bestehenden Diabetes mellitus

Therapiegruppe	Rezidiv	Diabetes mellitus	
		JA	NEIN
O	JA	8 (29,6 %)	22 (9,0 %)
	NEIN	19 (70,4 %)	223 (91,0 %)
	GESAMT	27	245
OC	JA	6 (33,3 %)	35 (26,3 %)
	NEIN	12 (66,7 %)	98 (73,7 %)
	GESAMT	18	133
OCR	JA	4 (66,7 %)	22 (40,7 %)
	NEIN	2 (33,3 %)	32 (59,3 %)
	GESAMT	6	54
O _a R	JA	0	7
	NEIN	1	9
	GESAMT	1	16
OR	JA	2	6
	NEIN	4	4
	GESAMT	6	10
TOTAL	JA	20 (34,5 %)	92 (20,1 %)
	NEIN	38 (65,5 %)	366 (79,9 %)
	GESAMT	58	458

Häufigkeit des Diabetes mellitus insgesamt: 11,2 %

Bei den Diabetikerinnen ist die Rezidivquote statistisch auffällig erhöht ($p < 0,05$).

Tab. A 44

Abhängigkeit der Tumorgroße von einem bestehenden Diabetes mellitus

Therapiegruppe	Tumorgroße	Diabetes mellitus	
		JA	NEIN
O	< 2,5 cm	16 (59,3 %)	137 (63,7 %)
	≥ 2,5 cm	11 (40,7 %)	78 (36,3 %)
	GESAMT	27	215
OC	< 2,5 cm	6 (35,3 %)	82 (65,1 %)
	≥ 2,5 cm	11 (64,7 %)	44 (34,9 %)
	GESAMT	17	126
OCR	< 2,5 cm	2 (33,3 %)	24 (47,1 %)
	≥ 2,5 cm	4 (66,7 %)	27 (52,9 %)
	GESAMT	6	51
O _a R	< 2,5 cm	1	7
	≥ 2,5 cm	0	7
	GESAMT	1	14
OR	< 2,5 cm	4	5
	≥ 2,5 cm	2	3
	GESAMT	6	8
TOTAL	< 2,5 cm	29 (50,9 %)	255 (61,6 %)
	≥ 2,5 cm	28 (49,1 %)	159 (38,4 %)
	GESAMT	57	414

Der Anteil großer Tumoren ist bei den Diabetikerinnen erhöht (ohne Signifikanz).

Tab. A 45

Abhängigkeit der Rezidivquote von einer bestehenden familiären Belastung

Therapiegruppe	Rezidiv	Mammakarzinom in der Familie	
		JA	NEIN
O	JA	6 (20,0 %)	24 (9,9 %)
	NEIN	24 (80,0 %)	218 (90,1 %)
	GESAMT	30	242
OC	JA	9 (50,0 %)	31 (23,7 %)
	NEIN	9 (50,0 %)	100 (76,3 %)
	GESAMT	18	131
OCR	JA	2 (25,0 %)	24 (46,2 %)
	NEIN	6 (75,0 %)	28 (53,8 %)
	GESAMT	8	52
O _a R	JA	0	6
	NEIN	0	10
	GESAMT	0	16
OR	JA	1	7
	NEIN	0	8
	GESAMT	1	15
TOTAL	JA	18 (31,6 %)	92 (20,2 %)
	NEIN	39 (68,4 %)	364 (79,8 %)
	GESAMT	57	456

Häufigkeit des Mammakarzinoms in der Familienanamnese insgesamt: 11,1 %

Bei bestehender familiärer Belastung ist die Rezidivquote statistisch auffällig erhöht ($p < 0,05$).

Tab. A 46

Abhängigkeit der Rezidivquote von der Zahl der Graviditäten

Therapiegruppe	Rezidiv	Zahl der Graviditäten		
		KEINE	1 oder 2	3 und mehr
O	JA	3 (5,6 %)	12 (10,0 %)	15 (15,7 %)
	NEIN	51 (94,4 %)	108 (90,0 %)	81 (84,3 %)
	GESAMT	54	120	96
OC	JA	5 (25,0 %)	21 (17,6 %)	15 (27,3 %)
	NEIN	15 (75,0 %)	55 (72,4 %)	40 (52,4 %)
	GESAMT	20	76	55
OCR	JA	6 (60,0 %)	9 (32,1 %)	10 (47,6 %)
	NEIN	4 (40,0 %)	19 (67,9 %)	11 (52,4 %)
	GESAMT	10	28	21
O _a R	JA	0	3	4
	NEIN	1	6	3
	GESAMT	1	9	7
OR	JA	3	4	1
	NEIN	0	5	2
	GESAMT	3	9	3
TOTAL	JA	17 (19,3 %)	49 (20,2 %)	45 (24,7 %)
	NEIN	71 (80,7 %)	193 (79,8 %)	137 (75,3 %)
	GESAMT	88	242	182

Häufigkeit der einzelnen Gruppen insgesamt: Keine 17,2 %
1 oder 2 47,3 %
3 und mehr 35,5 %

Die Rezidivquote ist bei den Frauen mit drei und mehr Graviditäten leicht erhöht (ohne Signifikanz).

Tab. A 47

Abhängigkeit der Tumorgroße von der Zahl der Graviditäten

Therapiegruppe	Tumorgroße	Zahl der Graviditäten		
		KEINE	1 oder 2	3 und mehr
0	< 2,5 cm	31 (66,0 %)	72 (66,1 %)	48 (57,1 %)
	≥ 2,5 cm	16 (34,0 %)	37 (33,9 %)	36 (42,9 %)
	GESAMT	47	109	84
OC	< 2,5 cm	12 (66,7 %)	46 (64,8 %)	30 (55,6 %)
	≥ 2,5 cm	6 (33,3 %)	25 (35,2 %)	24 (44,4 %)
	GESAMT	18	71	54
OCR	< 2,5 cm	4 (40,0 %)	11 (44,0 %)	11 (52,4 %)
	≥ 2,5 cm	6 (60,0 %)	14 (56,0 %)	10 (47,6 %)
	GESAMT	10	25	21
O _a R	< 2,5 cm	1	5	2
	≥ 2,5 cm	0	3	4
	GESAMT	1	8	6
OR	< 2,5 cm	1	5	2
	≥ 2,5 cm	2	2	1
	GESAMT	3	7	3
TOTAL	< 2,5 cm	49 (62,0 %)	139 (63,2 %)	93 (55,4 %)
	≥ 2,5 cm	30 (38,0 %)	81 (36,8 %)	75 (44,6 %)
	GESAMT	79	220	168

Insgesamt gesehen besteht eine leichte Häufung der großen Tumoren in der Gruppe der Frauen mit mehr als drei Graviditäten.

Tab. A 48

Abhängigkeit der Rezidivquote vom Merkmal "Östrogenrezeptor-positiv"

Therapiegruppe	Rezidiv	Östrogen - Rezeptoren	
		positiv	negativ
O	JA	12 (29,3 %)	5 (17,9 %)
	NEIN	29 (70,7 %)	23 (82,1 %)
	GESAMT	41	28
OC	JA	4 (21,1 %)	13 (46,4 %)
	NEIN	15 (78,9 %)	15 (53,6 %)
	GESAMT	19	28
OCR	JA	8 (61,5 %)	7 (41,2 %)
	NEIN	5 (38,5 %)	10 (58,8 %)
	GESAMT	13	17
OR	JA	4	2
	NEIN	3	1
	GESAMT	7	3
TOTAL	JA	28 (35,0 %)	27 (35,5 %)
	NEIN	52 (65,0 %)	49 (64,5 %)
	GESAMT	80	76

Häufigkeit des Merkmals "Östrogenrezeptor-positiv insgesamt: 51,3 %
(n=156)

Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Östrogenrezeptor-Status und der Rezidivquote.

Tab. A 49

Abhängigkeit der Rezidivquote vom Merkmal "Progesteronrezeptor-positiv"

Therapiegruppe	Rezidiv	Progesteron - Rezeptoren	
		positiv	negativ
O	JA	8 (24,2 %)	9 (25,0 %)
	NEIN	25 (75,8 %)	27 (75,0 %)
	GESAMT	33	36
OC	JA	7 (33,3 %)	10 (38,5 %)
	NEIN	14 (66,7 %)	16 (61,5 %)
	GESAMT	21	26
OCR	JA	6 (40,0 %)	9 (60,0 %)
	NEIN	9 (60,0 %)	6 (40,0 %)
	GESAMT	15	15
OR	JA	3	3
	NEIN	4	0
	GESAMT	7	3
TOTAL	JA	24 (31,6 %)	31 (38,7 %)
	NEIN	52 (68,4 %)	49 (61,3 %)
	GESAMT	76	80

Häufigkeit des Merkmals "Progesteronrezeptor-positiv" insgesamt: 51,3 %
(n=156)

Die leichte Erhöhung der Rezidivquote in der progesteronrezeptor-negativen Gruppe ist ohne Signifikanz.

Tab. A 50

Abhängigkeit der Rezidivquote vom Merkmal "DHT-Rezeptor-positiv"

Therapiegruppe	Rezidiv	DHT - Rezeptoren	
		positiv	negativ
O	JA	6 (31,6 %)	11 (22,0 %)
	NEIN	13 (68,4 %)	39 (78,0 %)
	GESAMT	19	50
OC	JA	3 (20,0 %)	14 (43,7 %)
	NEIN	12 (80,0 %)	18 (56,3 %)
	GESAMT	15	32
OCR	JA	0	15 (60,0 %)
	NEIN	5	10 (40,0 %)
	GESAMT	5	25
OR	JA	1	5
	NEIN	1	3
	GESAMT	2	8
TOTAL	JA	10 (24,4 %)	45 (39,1 %)
	NEIN	31 (75,6 %)	70 (60,9 %)
	GESAMT	41	115

Häufigkeit des Merkmals "DHT-Rezeptor-positiv" insgesamt: 26,3 %
(n=156)

In den Gruppen OC und OCR besteht eine Erhöhung der Rezidivquote bei den DHT-Rezeptor-negativen Tumoren (insgesamt keine Signifikanz).

B) Ergebnisse der Adjuvanten Chemotherapie

Tab. B 1

Abhängigkeit der Rezidivquote vom Zytostasebeginn

Therapiegruppe	Rezidiv	Zytostasebeginn (in Wochen nach der OP)		
		bis 1 Woche	2 Wochen	3 Wochen und mehr
OC	JA	6	29	6
	NEIN	6	87	17
	GESAMT	12	116	23
OCR	JA	3	17	6
	NEIN	4	20	10
	GESAMT	7	37	16
TOTAL	JA	9 (47,4 %)	46 (30,1 %)	12 (30,8 %)
	NEIN	10 (52,4 %)	107 (69,9 %)	27 (69,2 %)
	GESAMT	19	153	39

Häufigkeit der einzelnen Gruppen insgesamt: bis 1 Woche 9,0 %
 2 Wochen 72,5 %
 3 Wochen und mehr 18,5 %

Der Zeitpunkt des postoperativen Zytostasebeginns ist ohne nennenswerten Einfluß auf die Rezidivquote.

Tab. B 2

Abhängigkeit der Rezidivquote von der Zytostatika - Dosis

Zytostatikum	Rezidiv	verabreichte Dosis	
		weniger als 100%	100% und mehr
ENDOXYAN	JA	7 (31,8 %)	60 (31,7 %)
	NEIN	15 (68,2 %)	129 (68,3 %)
	GESAMT	22	189
METHOTREXAT	JA	7 (31,8 %)	60 (31,7 %)
	NEIN	15 (68,2 %)	129 (68,3 %)
	GESAMT	22	189
5-FLUORURACIL	JA	11 (35,5 %)	56 (31,1 %)
	NEIN	20 (64,5 %)	124 (68,9 %)
	GESAMT	31	180
VELBE	JA	8 (30,8 %)	59 (31,9 %)
	NEIN	18 (69,2 %)	126 (68,1 %)
	GESAMT	26	185

Die Häufigkeiten der Dosisunterschreitung für die einzelnen Zytostatika:

- Endoxan 10,4 %
- Methotrexat 10,4 %
- 5-Fluoruracil 14,7 %
- Velbe 12,3 %

Alle Ergebnisse sind bezogen auf die Patientinnen der Gruppen OC und OCR.

Eine Erhöhung der Rezidivquote bei Dosisunterschreitungen ist nicht nachweisbar.

Tab. B 3

Abhängigkeit der Rezidivquote von einem Zytostaseabbruch

Therapiegruppe	Rezidiv	Zytostaseabbruch	
		JA	NEIN
OC	JA	5 (31,2 %)	36 (26,9 %)
	NEIN	11 (68,8 %)	98 (73,1 %)
	GESAMT	16	134
OCR	JA	0	26 (44,8 %)
	NEIN	2	32 (55,2 %)
	GESAMT	2	58
TOTAL	JA	5 (27,8 %)	62 (32,3 %)
	NEIN	13 (72,2 %)	130 (67,7 %)
	GESAMT	18	192

Häufigkeit des Zytostaseabbruchs insgesamt: 8,6 %

Auch bei Abbruch der Zytostase steigt die Rezidivquote nicht erkennbar an.

Tab. B 4

Abhängigkeit der Rezidivquote von gravierenden Therapieabweichungen

Therapiegruppe	Rezidiv	gravierende Abweichung	
		JA	NEIN
OC	JA	3 (17,6 %)	38 (28,6 %)
	NEIN	14 (82,4 %)	95 (71,4 %)
	GESAMT	17	133
OCR	JA	3 (42,9 %)	23 (43,4 %)
	NEIN	4 (57,1 %)	30 (56,6 %)
	GESAMT	7	53
TOTAL	JA	6 (25,9 %)	61 (32,8 %)
	NEIN	18 (75,0 %)	125 (67,2 %)
	GESAMT	24	186

Häufigkeit gravierender Zytostaseabweichungen insgesamt: 11,4 %

In den Fällen mit gravierenden Therapieabweichungen ist die Rezidivquote nicht erhöht.

Tab. B 5

Abhängigkeit gravierender Therapieabweichungen vom Menopausenstatus

Therapiegruppe	Abweichung	Menopausenstatus	
		prae	post
OC	JA	3 (4,8 %)	14 (15,9 %)
	NEIN	59 (95,2 %)	74 (84,1 %)
	GESAMT	62	88
OCR	JA	4 (18,2 %)	3 (7,9 %)
	NEIN	18 (81,8 %)	35 (92,1 %)
	GESAMT	22	38
TOTAL	JA	7 (8,3 %)	17 (13,5 %)
	NEIN	77 (91,7 %)	109 (86,5 %)
	GESAMT	84	126

Gravierende Therapieabweichungen sind bei Frauen nach der Menopause häufiger (ohne Signifikanz).

Tab. B 6

NEBENWIRKUNGEN DER ZYTOSTASE: Leukopenie abhängig von der Zahl der Kuren

Therapiegruppe	Leukopenie	Anzahl der Kuren		
		bis 5	6	mehr als 6
OC	JA	2 (15,5 %)	13 (12,7 %)	6 (35,3 %)
	NEIN	11 (84,6 %)	103 (87,3 %)	11 (64,7 %)
	GESAMT	13	116	17
OCR	JA	2 (33,3 %)	7 (14,3 %)	1 (33,3 %)
	NEIN	4 (66,7 %)	42 (85,7 %)	2 (66,7 %)
	GESAMT	6	49	3
TOTAL	JA	4 (21,1 %)	20 (13,2 %)	7 (35,0 %)
	NEIN	15 (78,9 %)	145 (86,8 %)	13 (65,0 %)
	GESAMT	19	165	20

Häufigkeit von weniger als 6 Kuren insgesamt: 10,0 %

Häufigkeit der Leukopenie insgesamt: 15,2 %

Leukopenie tritt bei regelrechter Einnahme der Medikation auffällig seltener auf ($p < 0,05$).

Tab. B 7

NEBENWIRKUNGEN DER ZYTOSTASE: Haarausfall abhängig von der Zahl der Kuren

Therapiegruppe	Haarausfall	Anzahl der Kuren		
		bis 5	6	mehr als 6
OC	JA	1 (7,7 %)	24 (20,3 %)	1 (5,9 %)
	NEIN	12 (92,3 %)	94 (79,7 %)	16 (94,1 %)
	GESAMT	13	118	17
OCR	JA	0	1 (2,0 %)	0
	NEIN	6	48 (98,0 %)	3
	GESAMT	6	49	3
TOTAL	JA	1 (5,3 %)	25 (15,0 %)	1 (5,0 %)
	NEIN	18 (94,7 %)	142 (85,0 %)	19 (95,0 %)
	GESAMT	19	167	20

Häufigkeit des Haarausfalls insgesamt: 12,9 %

Für die Nebenwirkung "Haarausfall" läßt sich kein Zusammenhang mit der Zahl der Kuren herstellen.

Tab. B 8

NEBENWIRKUNGEN DER ZYTOSTASE: Nausea abhängig von der Zahl der Kuren

Therapiegruppe	Nausea	Anzahl der Kuren		
		bis 5	6	mehr als 6
OC	JA	3 (23,1 %)	25 (21,2 %)	3 (17,6 %)
	NEIN	10 (76,9 %)	93 (78,8 %)	14 (82,4 %)
	GESAMT	13	118	17
OCR	JA	1 (16,7 %)	3 (6,1 %)	0
	NEIN	5 (83,3 %)	46 (93,9 %)	3
	GESAMT	6	49	3
TOTAL	JA	4 (21,1 %)	28 (16,8 %)	3 (15,0 %)
	NEIN	15 (78,9 %)	139 (83,2 %)	17 (85,0 %)
		19	167	20

Häufigkeit der Nausea insgesamt: 16,7 %

Auch das Auftreten von Nausea und Erbrechen erweist sich als unabhängig von der Zahl der Kuren.

Tab. B 9

NEBENWIRKUNGEN DER ZYTOSTASE: Infektanfälligkeit abhängig von der
Zahl der Kuren

Therapiegruppe	Infekte	Anzahl der Kuren		
		bis 5	6	mehr als 6
OC	JA	2 (15,4 %)	7 (5,9 %)	4 (23,5 %)
	NEIN	11 (84,6 %)	111 (94,1 %)	13 (76,5 %)
	GESAMT	13	118	17
OCR	JA	2 (33,3 %)	1 (2,0 %)	0
	NEIN	4 (66,7 %)	48 (98,0 %)	3
	GESAMT	6	49	3
TOTAL	JA	4 (21,1 %)	8 (4,8 %)	4 (20,0 %)
	NEIN	15 (78,9 %)	159 (95,2 %)	16 (80,0 %)
	GESAMT	19	167	20

Häufigkeit der Infektanfälligkeit insgesamt: 7,8 %

Bei nicht regelmäßiger Medikation treten signifikant gehäuft Infekte auf ($p < 0,01$).

c) A N H A N G

Tab. C 1

Altersverteilung der beobachteten Patientinnen

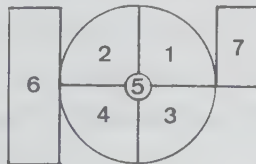
Altersgruppe		Anzahl der Patientinnen	
20 - 29 Jahre	:	5	(1,0 %)
30 - 39 Jahre	:	51	(9,9 %)
40 - 49 Jahre	:	123	(23,8 %)
50 - 59 Jahre	:	145	(28,0 %)
60 - 69 Jahre	:	121	(23,4 %)
70 - 79 Jahre	:	62	(12,0 %)
80 Jahre und mehr	:	10	(1,9 %)

Das Durchschnittsalter liegt bei 55,3 Jahren (n = 517).

Name Vorname Alter (Jahre)

Karten-Nummer

18
19
20
21
22
23
24



63	64

Größter Durchmesser des Primärtumors in cm

(7=nicht meßbar - z.B. Ductuscarcinom)

Primäre Generalisation (0=nein, 1=wahrscheinl., 2=sicher)

Operation (1=Mastectomie + Lymphonodectomie,
2=1 + Pectoralisentfernung entspricht Halsted,
3=Tumorblokkexcision + Lymphonodectomie)

.....

HISTOLOGIE - PRIMÄRTUMOR

Tumordurchmesser in mm

Mehrfachdifferenzierung (0=nein, 1=ja)

Mehrere Primärtumoren (0=nein, 1=ja)

Metastasen in amputierter Mamma (0=nein, 1=ja)

Befall des Musculus pectoralis (0=nein, 1=ja)

Hautlymphangiosis carcinomatosa (0=nein, 1=ja)

Primärtumor-Reste im Amputationspräparat (0=nein, 1=ja)

Tumorfront geschlossen (0=nein, 1=ja)

Peritumoröse Entzündung (0=nein, 1=mäßig, 2=stark)

Lymphangiosis carcinomatosa

paraductal (0=nein, 1=ja)

paravasal (0=nein, 1=ja)

perineural (0=nein, 1=ja)

Veneneinbruch (0=nein, 1=ja)

Mamillenbefall (0=nein, 1=ja)

.....

HISTOLOGIE - LYMPHKNOTEN

Zahl der axillären Lymphknoten

Zahl der Metastasen

Tumoreinbruch in perinoduläres Fettgewebe (0=nein, 1=ja)

Lymphknotenmorphologie

Sinushistiocytose (0=nein, 1=mäßig, 2=stark)

Keimcentren (0=nein, 1=mäßig, 2=stark)

Lymphocytenreichtum (0=nein, 1=mäßig, 2=stark)

Verfettung und/oder Fibrose (0=nein, 1=mäßig, 2=stark)

Morphologie der metastastischen Lymphknoten
(0=identisch, 1=different, 2=keine)

.....

II. KarteCYTOSTASE - THERAPIE

Adjuvante Chemotherapie (0=nein, 1=ja)

Beginn der Cytostase nach Primär-Operation in Wochen

Zahl der geplanten Curen

Zahl der durchgeführten Curen

Nebenwirkungen der Cytostase

Leukopenie (0=nein, 1=ja)

Haarausfall (0=nein, 1=mäßig, 2=stark)

Übelkeit, Erbrechen (0=nein, 1=mäßig, 2=stark)

Infektionen (0=nein, 1=ja)

Sonstiges z.B. Thrombophlebitis (0=nein, 1=ja)

Abbruch der Cytostase vorzeitig (0=nein, 1=ja)

Grund:

% -Satz der verabreichten von der geplanten Dosis

Endoxan (98% entspricht 100%)

Nethotrexat "

5-Fluorouracil "

Velbe "

Secundäre Cytostase-Fortführung wegen Recidiv (0=nein, 1=ja)

Gravierendes Abweichen vom Cytostase-Schema/"Therapiefehler"
(0=nein, 1=ja)STRAHLENBEHANDLUNG

Bestrahlung in der Frauenklinik Erlangen (0=nein, 1=ja)

Thoraxwand (0=nein, 1=ja)

Axilla (0=nein, 1=ja)

Sternalfeld (0=nein, 1=ja)

25
26
27
28

Schlüsselbeingruben (0=nein, 1=ja)

Secundäre Bestrahlung (typische Nachbestrahlung bei
Recidiv, 0=nein, 1=ja)

Secundäre locale Bestrahlung des Recidivs (0=nein, 1=ja)

.....

VERLAUF

29
30 31 32 33
34 35 36 37 38
39 40 41 42 43

Recidiv (0=nein, 1=ja)

Datum der letzten Untersuchung (Monat, Jahr)

Datum der letzten Untersuchung (Monat, Jahr)

Datum der letzten Untersuchung (Monat, Jahr)

Recidivlokalisation

34
35
36
37
38
39
40

Operationsbereich - Thoraxwand (0=nein, 1=ja)

Axilla (0=nein, 1=ja)

Clavicularfelder (0=nein, 1=ja)

Sternalfeld (0=nein, 1=ja)

Kombination von 1 und 2 od.3 od.4 (0=nein, 1=ja)

Kombination von 2 bis 4 (0=nein, 1=ja)

41 42
43 44
45

Fernmetastasen (0=nein, 1=ja)

Intervall bis zum Recidiv od.zur Fernmetastase (Monate)

Intervall bis Tumorgeneralisation (Monate)

Sicherung des Recidivs

(Anmerkung: 0=keine, 1=histologisch, 2=cytologisch,
3=klinisch, 4=röntgenologisch,
5=scintigraphisch, 6=neurologisch)

46 47 48 49 50 51

Histologie-Nummer

52 53 54

Laufende Nummer

2
55
56

Karten-Nummer

Tod (0=nein, 1=ja)

57 58

Tod nach Recidiv (Monate)

59 60 61 62 63

Tod nach Primärtherapie (Monate)

64 65 66 67 68

II. Mamma-Ca (0=nein, 1=nach diesem Ca, 2=vor diesem Ca)

69 70 71 72 73

Letzte Untersuchung nach 1.1.81 (Monat, Jahr)

74 75 76 77 78

Letzte Untersuchung nach (Monat, Jahr)

79 80 81 82 83

84

.....

--

Rezeptoranalyse (0=nein, 1=ja vom Primärtumor,
2=ja von Rezidiv oder Meta
3=ja von 1 und 2 /Werte stammen von 1
4=ja von 1 und 2 /Werte stammen von 2)

--	--	--	--

Ö-R (fmol)

--	--	--	--

P-R "

--	--	--	--

DHT-R "

Tab. C 3

SCHEMA FÜR DIE HIER ANGEWANDTE ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE

Tag 1 :	2 mg Cyclophosphamid/kg Körpergewicht p.o. 0,2 mg Methotrexat/kg Körpergewicht p.o.
Tag 2 :	2 mg Cyclophosphamid/kg Körpergewicht p.o.
Tag 3 :	2 mg Cyclophosphamid/kg Körpergewicht p.o.
Tag 4 :	5 mg 5-Fluoro-Uracil/kg Körpergewicht i.v. 0,05 mg Vincristin/kg Körpergewicht i.v.
Tag 5 :	2 mg Cyclophosphamid/kg Körpergewicht p.o.
Tag 6 :	2 mg Cyclophosphamid/kg Körpergewicht p.o.
Tag 7 :	Keine Medikamente

Analog dazu folgt die Medikation für die Tage 8 bis 14.

Auf zwei Therapiewochen folgen zwei Wochen Pause.

Die gesamte Therapie umfaßt 6 derartige Zyklen.

Tab. C 4

Zum Vergleich: Schema für die Adjuvante Chemotherapie nach
NSABP und BONADONNA (3)

Polychemotherapie nach NSABP:

Melphalan	4 mg/m ² Körperoberfläche p.o.	Tage 1 bis 5
5-Fluorouracil	300 mg/m ² Körperoberfläche i.v.	Tage 1 bis 5
Methotrexat	25 mg/m ² Körperoberfläche i.v.	Tage 1 und 5

Derartige Zyklen über 5 Tage werden alle 6 Wochen gegeben, insgesamt über zwei Jahre (17 Zyklen).

Polychemotherapie nach BONADONNA:

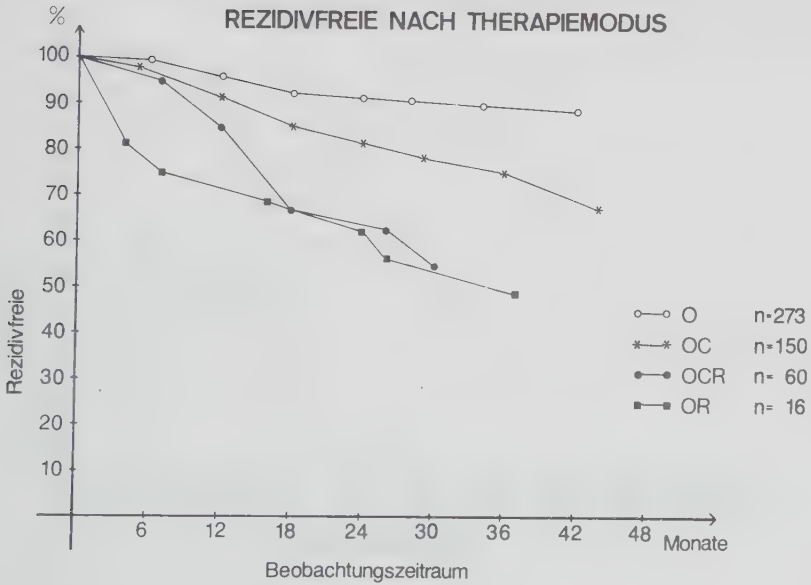
Cyclophosphamid	100 mg/m ² Körperoberfläche p.o	Tage 1 bis 14
Methotrexat	40 mg/m ² Körperoberfläche i.v.	Tage 1 und 8
5-Fluorouracil	600 mg/m ² Körperoberfläche i.v.	Tage 1 und 8

Es werden 12 derartige Zyklen in einem Abstand von jeweils zwei Wochen appliziert (Gesamtdauer: ein Jahr).

VII. T A F E L N

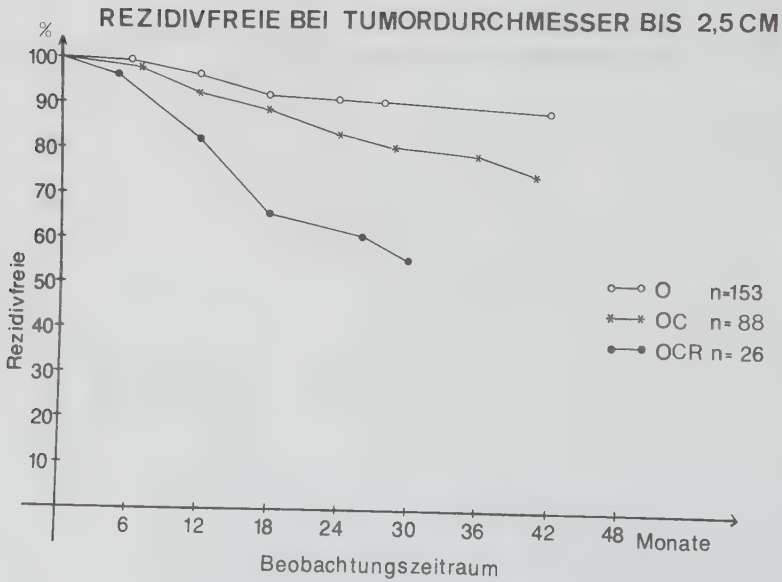
TAFEL I

Nach KAPLAN und MEIER berechnete Kurven für rezidivfreies Überleben von 499 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom in Abhängigkeit von der Art der Nachbehandlung.



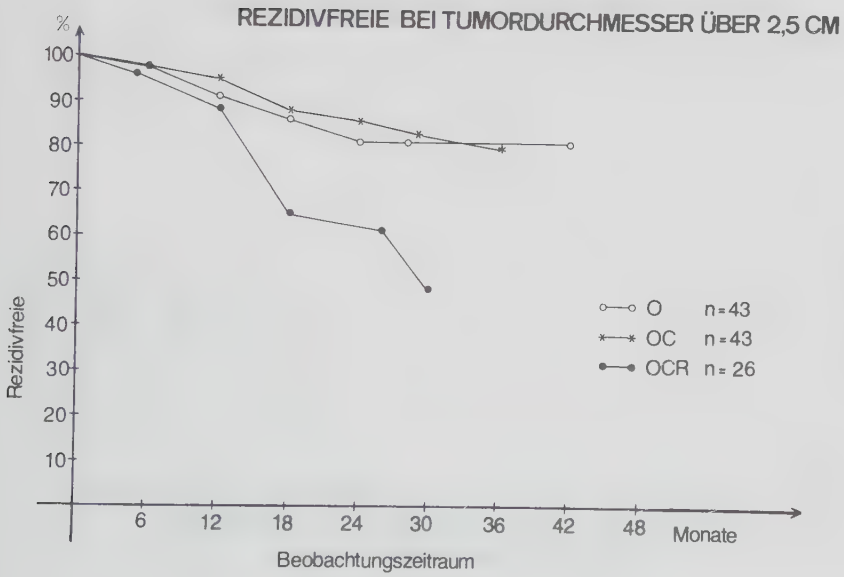
TAFEL II

Nach KAPLAN und MEIER berechnete Kurven für rezidivfreies Überleben von 267 Patientinnen mit einem Tumordurchmesser von bis zu 2,5 cm.



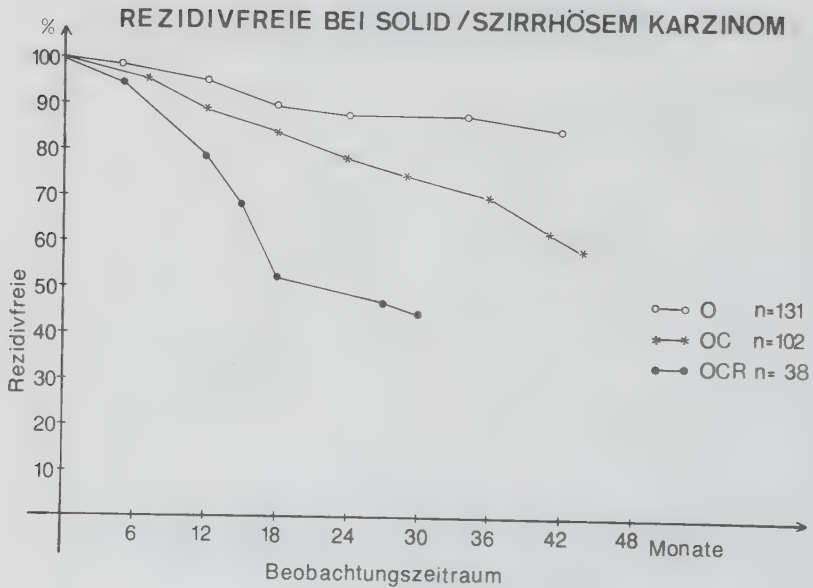
TAFEL III

Nach KAPLAN und MEIER berechnete Kurven für rezidivfreies Überleben von 112 Patientinnen mit einem Tumordurchmesser von über 2,5 cm.



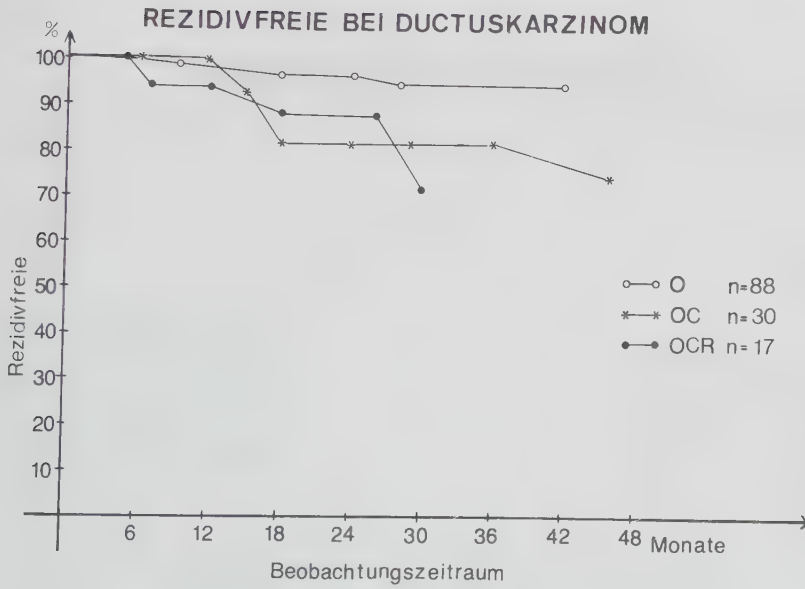
TAFEL IV

Nach KAPLAN und MEIER berechnete Kurven für rezidivfreies Überleben von 271 Patientinnen mit solid/szirrhomem Karzinom.



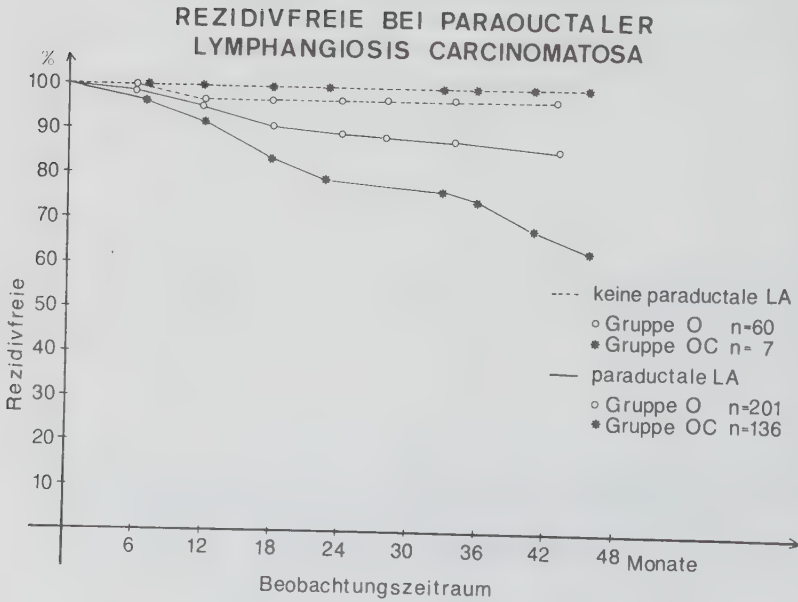
TAFEL V

Nach KAPLAN und MEIER berechnete Kurven für rezidivfreies Überleben von 134 Patientinnen mit einem Ductuskarzinom.



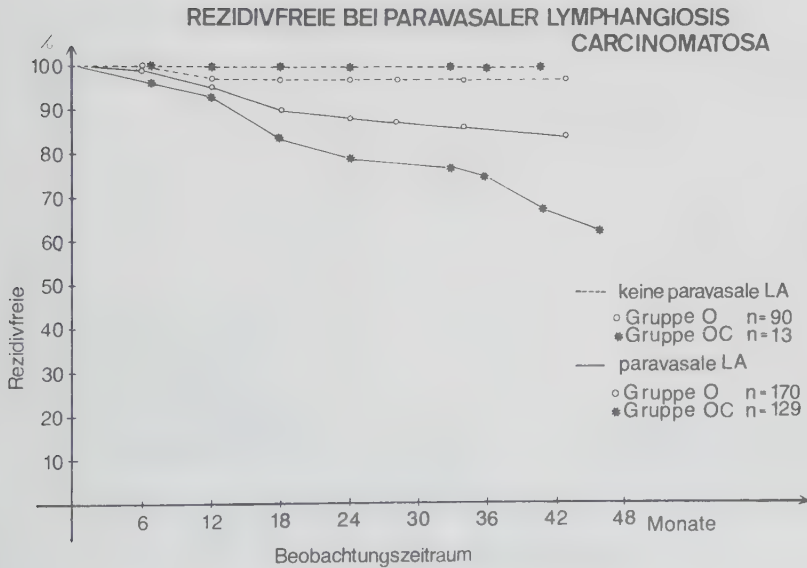
TAFEL VI

Nach KAPLAN und MEIER berechnete Kurven für rezidivfreies Überleben von 404 Patientinnen in Abhängigkeit vom Vorliegen einer paraductalen Lymphangiosis carcinomatosa.



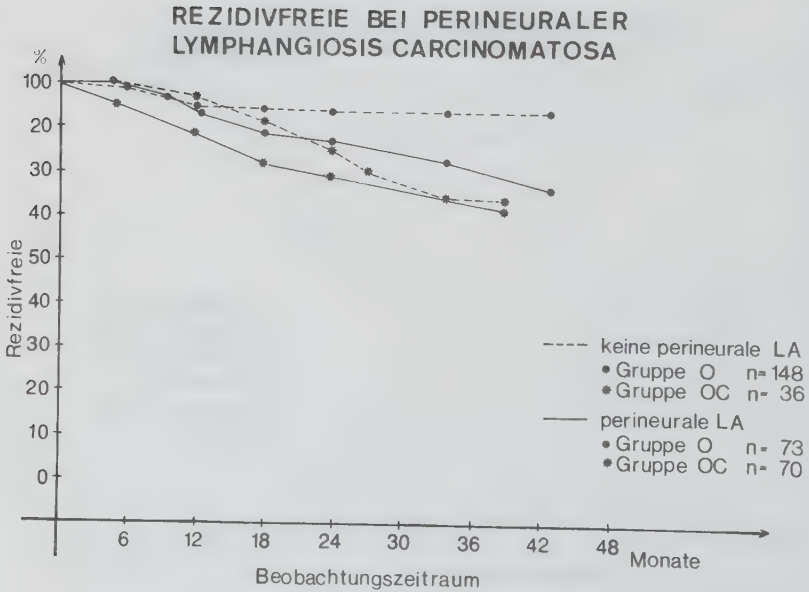
TAFEL VII

Nach KAPLAN und MEIER berechnete Kurven für rezidivfreies Überleben von 402 Patientinnen in Abhängigkeit vom Vorliegen einer paravasalen Lymphangiosis carcinomatosa.



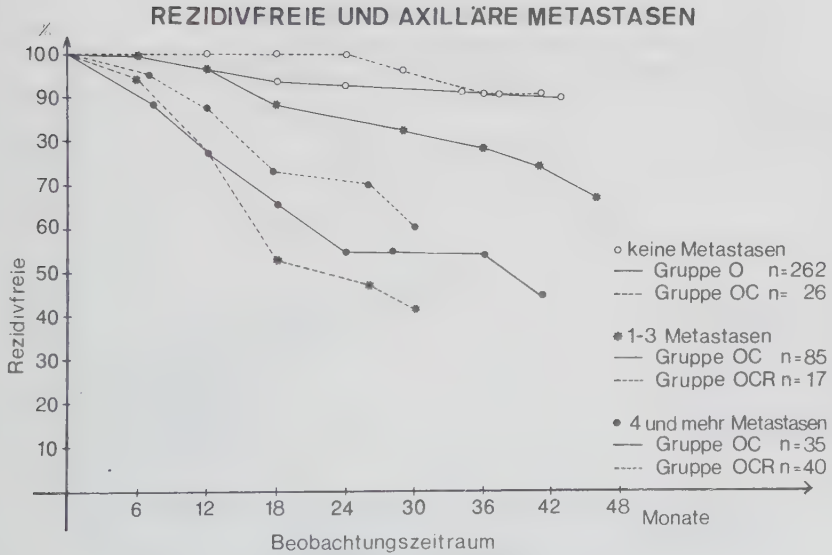
TAFEL VIII

Nach KAPLAN und MEIER berechnete Kurven für rezidivfreies Überleben von 327 Patientinnen in Abhängigkeit vom Vorliegen einer perineuralen Lymphangiosis carcinomatosa.



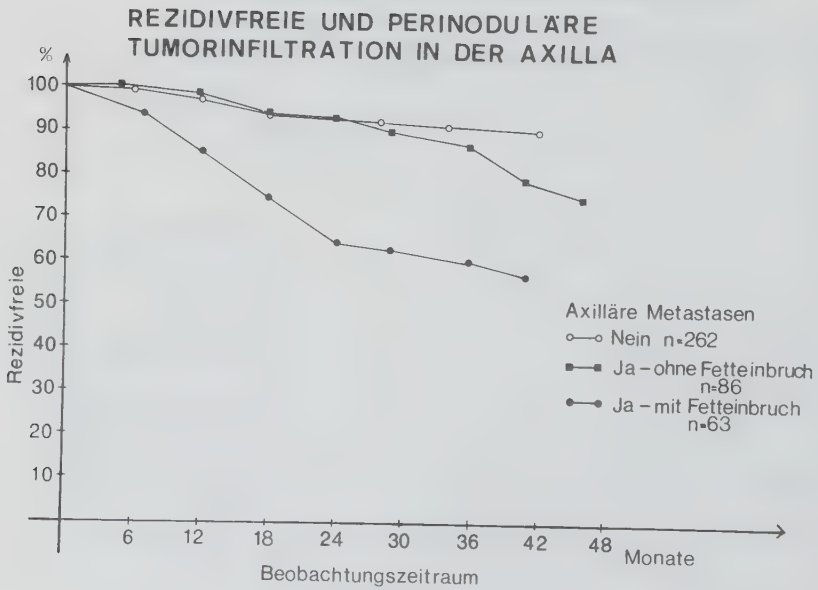
TAFEL IX

Nach KAPLAN und MEIER berechnete Kurven für rezidivfreies Überleben von 465 Patientinnen in Abhängigkeit vom Vorliegen axillärer Metastasierung.



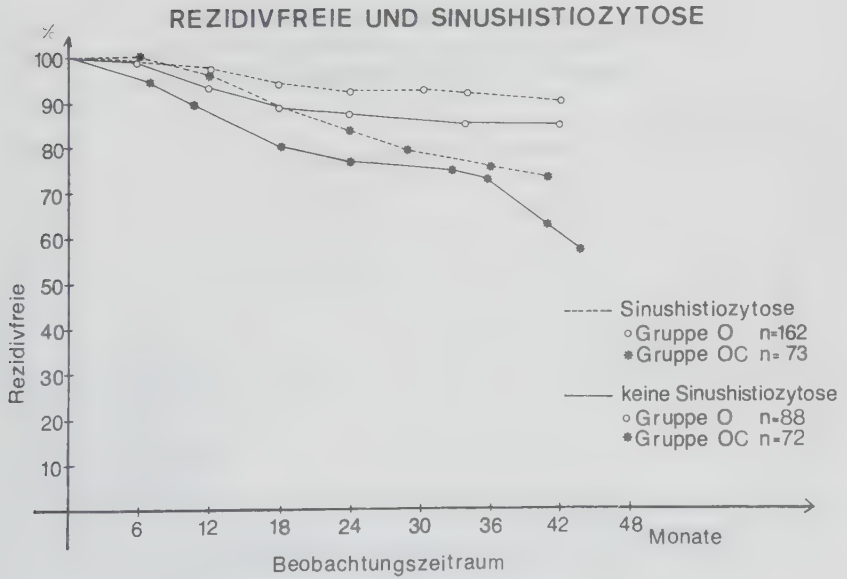
TAFEL X

Nach KAPLAN und MEIER berechnete Kurven für rezidivfreies Überleben von 411 Patientinnen in Abhängigkeit vom Vorliegen perinodulärer Tumordinfiltration bei axillärer Metastasierung.



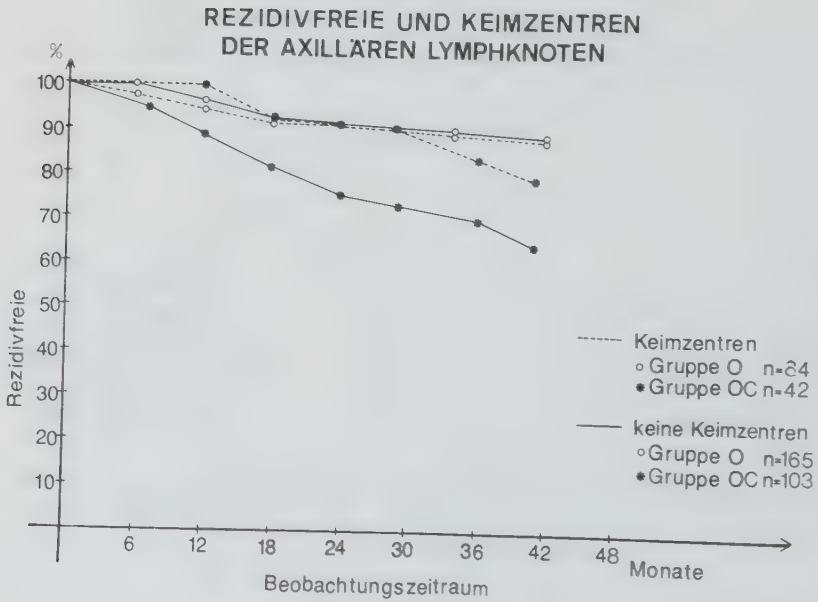
TAFEL XI

Nach KAPLAN und MEIER berechnete Kurven für rezidivfreies Überleben von 395 Patientinnen in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Sinushistiozytose.



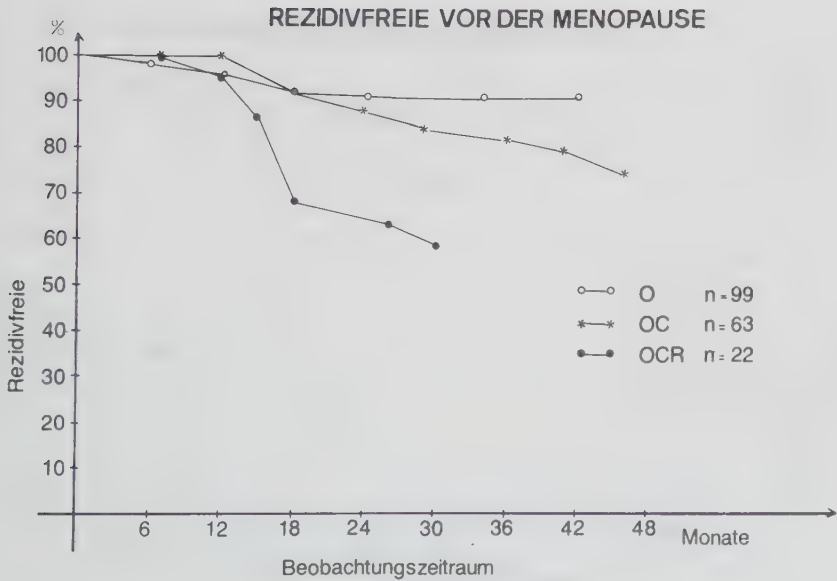
TAFEL XII

Nach KAPLAN und MEIER berechnete Kurven für rezidivfreies Überleben von 394 Patientinnen in Abhängigkeit vom Vorliegen von Keimzentren der axillären Lymphknoten.



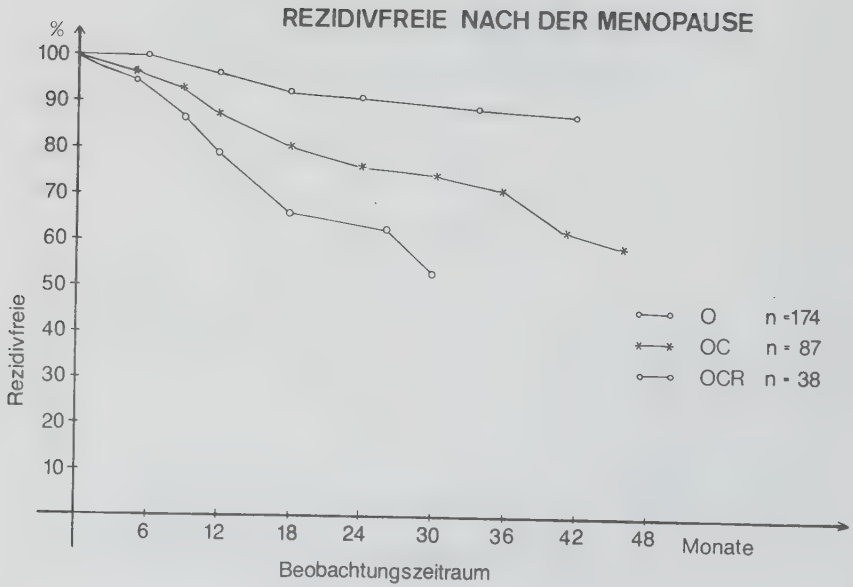
TAFEL XIII

Nach KAPLAN und MEIER berechnete Kurven für rezidivfreies Überleben von 184 Patientinnen vor der Menopause.



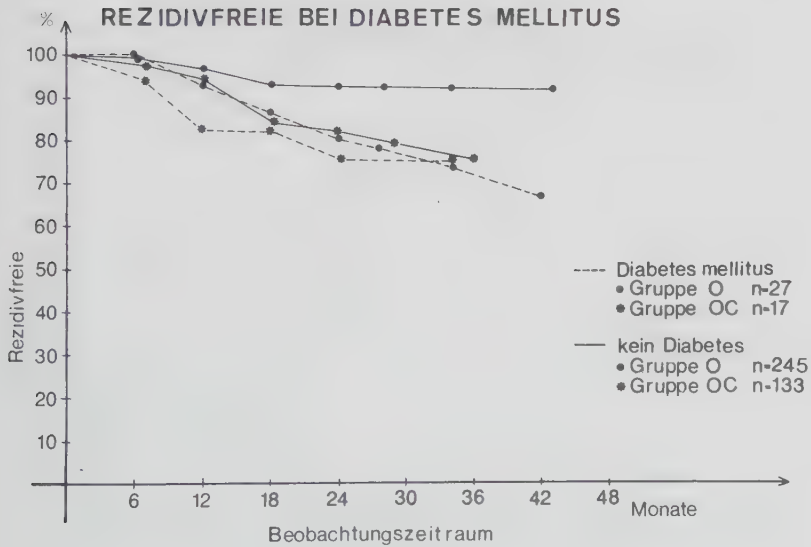
TAFEL XIV

Nach KAPLAN und MEIER berechnete Kurven für rezidivfreies Überleben von 299 Patientinnen nach der Menopause.



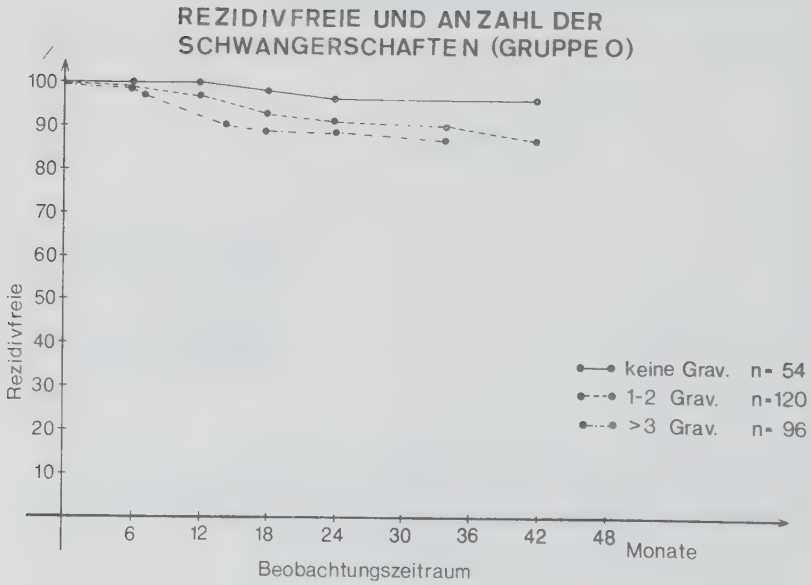
TAFEL XV

Nach KAPLAN und MEIER berechnete Kurven für rezidivfreies Überleben von 422 Patientinnen in Abhängigkeit vom Vorliegen eines Diabetes mellitus.



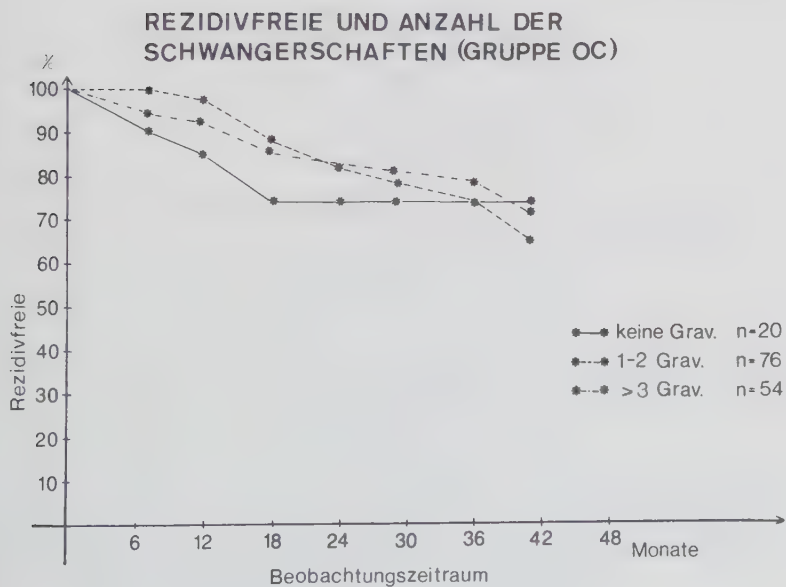
TAFEL XVI

Nach KAPLAN und MEIER berechnete Kurven für rezidivfreies Überleben von 270 Patientinnen der Behandlungsgruppe "0" in Abhängigkeit von der Anzahl der Schwangerschaften.



TAFEL XVII

Nach KAPLAN und MEIER berechnete Kurven für rezidivfreies Überleben von 150 Patientinnen der Behandlungsgruppe "OC" in Abhängigkeit von der Anzahl der Schwangerschaften.



VIII. L I T E R A T U R

- 1) BARTH, V.: Atlas der Brustdrüsenerkrankungen, Stuttgart: Enke 1977
- 2) BONADONNA, G., ROSSI, A., VALAGUSSA, P. et al: The CMF-Program for Operable Breast Cancer with Positive Axillary Nodes. Cancer 39: 904 ff. 1977
- 3) BONADONNA, G., VALAGUSSA, P., ROSSI, A. et al: Multimodal Therapy with CMF in Resectable Breast Cancer with Positive Axillary Nodes. In: Salmon, S., Jones, S.: Adjuvant Therapy of Cancer III, New York-London-Toronto-Sydney-San Francisco: Grune & Stratton 1981
- 4) FISHER, B., REDMOND, C., FISHER, E.: The Contribution of Resectable Breast Cancer Therapy to an Understanding of Tumor Biology - An Overview of Findings. Cancer 46: 1009 ff. 1980
- 5) FISHER, B., REDMOND, C., WOLMARK, N. et al: Disease-Free Survival at Intervals During and Following Completion of Adjuvant Chemotherapy. Cancer 48: 1273 ff. 1981
- 6) GIEHL, J.P.: Verlaufsbeobachtung operierter Mammakarzinom-Patientinnen mit Adjuvanter Chemotherapie. U.D.E. 80/110
- 7) KINNE, D., ASHIKARI, R., BUTLER, A. et al: Estrogen Receptor Protein in Breast Cancer as a Predictor of Recurrence. Cancer 47: 2364 ff. 1981
- 8) MEURET, G.: Mammakarzinom - Grundlagen, Diagnostik, Therapie, Komplikationen, Rehabilitation. Stuttgart: Thieme 1980

- 9) MEYER, J.S., RAP, B.R. et al.: Low Incidence of Estrogen Receptor in Breast Carcinomas with Rapid Rates of Cellular Replication. Cancer 40: 2290 ff. 1977
- 10) PARL, F., WAGNER, R.: The Histopathological Evaluation of Human Breast Cancers in Correlation with Estrogen Receptors. Cancer 46: 362 ff. 1980
- 11) SCHABEL jr., F.M.: Rationale for Adjuvant Chemotherapy. Cancer 39: 2875 ff. 1977
- 12) SILFERSWÄRD, C., GUSTAFSSON, J., HUMLA, S. et al: Estrogen Receptor Concentrations in 269 cases of Histopathologically Classified Human Breast Cancer. Cancer 45: 2001 ff. 1980
- 13) TUBIANA, M., CHAUVEL, P., RENAUD, A. et al: Growth Rate and Natural History of Human Breast Cancers. Bull. Cancer 62: 341 ff. 1975
- 14) TUBIANA, M., PEJOVIC, M.J., RENAUD, A. et al: Kinetic Parameters and the Course of the Disease in Breast Cancer. Cancer 47: 937 ff. 1981
- 15) VALAGUSSA, P., BONADONNA, G., VERONESI, U.: Patterns of Relapse and Survival following Radical Mastectomy. Cancer 41: 1170 ff. 1978

L E B E N S L A U F

Ich, Klaus Dietmar REUTHER, wurde am 18. April 1957 als erstes Kind des Volksschullehrers Erich Reuther und seiner Frau Erna, geb. Fick, in Lanzendorf, Landkreis Kulmbach geboren.

Von 1963 an besuchte ich die Volksschule Hegnabrunn, Landkreis Kulmbach. 1967 wechselte ich an das Markgraf-Georg-Friedrich-Gymnasium in Kulmbach und legte dort 1976 mein Abitur ab.

1977 begann ich das Studium der Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, das ich im Herbst 1983 mit dem Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung abschloss.

